

✓
GIL DA COSTA

SUBSIDIO PARA
O ESTUDO DA

COLESTERINEMIA
NAS INFECCOES

NOTAS SOBRE O TIFO EXANTEMATICO
: : : E A TUBERCULOSE : : :

182/5 F.117

1920

Subsídio para o estudo
— DA —
Colesterinemia nas infecções

CÂNDIDO HENRIQUE GIL DA COSTA

N.º 52

Subsídio para o estudo

DA ———

Colesterinemia nas infecções

NOTAS SOBRE O
TIFO EXANTEMÁTICO E A TUBERCULOSE

TRABALHO DE QUÍMICA BIOLÓGICA

TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA
A FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

————— 1920 —————

TIPOGRAFIA ABREU
R. Almada, 533 - Pôrto

Faculdade de Medicina do Porto

DIRECTOR

Maximiano Augusto de Oliveira Lemos

SECRETÁRIO

Álvaro Teixeira Bastos

CORPO DOCENTE

PROFESSORES ORDINÁRIOS

Augusto Henrique de Almeida Brandão	<i>Anatomia Patológica.</i>
Vaga	<i>Clinica e policlinica obstétricas.</i>
Maximiano Augusto de Oliveira Lemos.	<i>História da medicina—Deontologia médica.</i>
João Lopes da Silva Martins Júnior	<i>Higiene.</i>
Alberto Pereira Pinto de Aguiar	<i>Patologia geral.</i>
Carlos Alberto de Lima	<i>Patologia e terapêutica cirúrgicas.</i>
Luis de Freitas Viegas	<i>Dermatologia e sifilografia.</i>
Vaga	<i>Pediatria.</i>
José Alfredo Mendes de Magalhães.	<i>Terapêutica geral—Hidrologia médica.</i>
António Joaquim de Sousa Júnior.	<i>Medicina operatória e pequena cirurgia.</i>
Tiago Augusto de Almeida.	<i>Clinica e policlinica médicas.</i>
Joaquim Alberto Pires de Lima.	<i>Anatomia descritiva.</i>
José de Oliveira Lima	<i>Farmacologia.</i>
Álvaro Teixeira Bastos	<i>Clinica e policlinica cirúrgicas.</i>
António de Sousa Magalhães e Lemos.	<i>Psiquiatria e Psiquiatria Forense.</i>
Manuel Lourenço Gomes.	<i>Medicina legal.</i>
Abel de Lima Salazar.	<i>Histologia e embriologia.</i>
António de Almeida Garrett.	<i>Fisiologia geral e especial.</i>
Alfredo da Rocha Pereira	<i>Patologia e terapêutica médicas.</i>
Vaga	<i>Clinica das doenças infecciosas.</i>

PROFESSORES JUBILADOS

José de Andrade Gramaxo.
Pedro Augusto Dias.

A Faculdade não responde pelas doutrinas expandidas na dissertação e enunciadas nas proposições.

(Regulamento da Faculdade de 23 de Abril de 1840, art. 155).

A Meus Pais

*Sou orgulhoso, sim—e rejubilo
com isso, mas orgulhoso só
de sér um vosso filho.*

À Minha Noiva

*Luto porque me confortas,
venço porque me estimulas.*

A Meus Irmãos

*A todos eu cinjo no mesmo
amplo de sincera dedica-
ção.*

A Meus Cunhados

*Não sei dispensar-vos outro
afecto que não seja o de
irmão.*

A Meus Tios

e

Minha Madrinha

*Tenho no maior apreço as provas
de estima que me tem tributado.*

A meus Primos

*Contando com a vossa amisade,
testemunho a minha gratidão.*

AO EX.^{mo} SENHOR
JOÃO HENRIQUE VASCONCELOS ROCHA
e EX.^{ma} ESPOSA

À EX.^{ma} SENHORA
D. CAPITULINA M. DE VASCONCELOS MORAIS

*Com o maior respeito e a mais
subida consideração.*

Aos Meus Amigos

Rui Gomes de Abreu de Lima
Joaquim Areias da Rocha

*Não podia esquecer-vos ;
um grande abraço.*

Aos Meus Colegas

e Em especial a

Pedro Alves de Castro

Antonio Paulino Pinto Ferreira

Antonio Peixoto de Araujo Teixeira

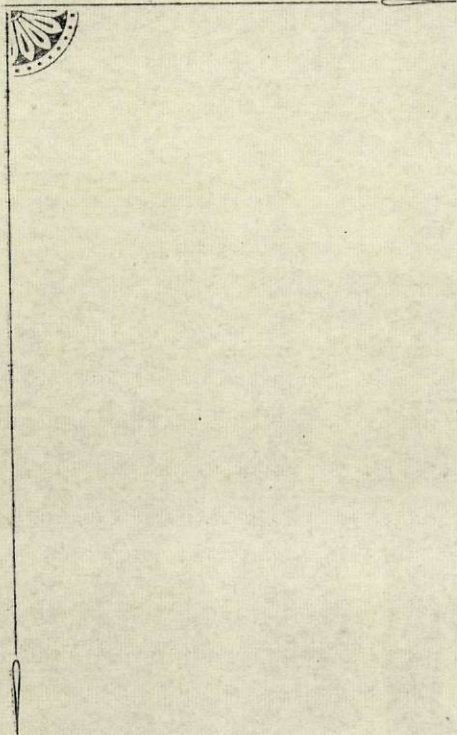
Modelos de lial camaradagem.

AO EX.^{mo} PROFESSOR
E MEU PRESIDENTE

O SENHOR DR. ALBERTO DE AGUIAR

*Com a mais profunda admiração
pelo seu vasto saber e as suas
incomparáveis qualidades.*

AO ILUSTRE CORPO DOCENTE
DA FACULDADE DE MEDICINA
DO PORTO



Palavras prévias

Para que possámos legalmente exercer a profissão médica, é-nos imposta a obrigação de apresentar um trabalho escrito, uma tese de doutoramento.

Está satisfeita essa exigência.

Não tivemos pretensões, não sonhámos uma obra capaz de impôr-se, porque conhecemos as nossas forças e sempre nos confessamos destituídos de recursos para um estudo que correspondesse á medida dos nossos desejos.

Que nos seja porém desculpada a vaidade de supôr que temos interpretado o espírito da lei, pois que, embora modesto, muito modesto, o nosso trabalho apresenta alguma coisa de pessoal e no nosso meio, onde o assunto que nos prendeu a atenção julgámos não têr sido ainda tratado, ele será talvez novo e original.

Nenhum outro merecimento encerra, porque mais não pôde o melhor do nosso esforço e toda a boa vontade de que dispuzemos.

Para que as faltas em que naturalmente é pródigo, possam sêr-nos relevadas, carecemos da benevolência do Ex.^{mo} Juri a cuja apreciação submetemos a nossa tese.

Ousámos no entanto esperar que temos terminado esta primeira jornada em que sobejaram preocupações e canceiras, sentindo por isso um grande júbilo, a intima satisfação que é propria do dever cumprido.

*
* *
*

Olvidariamos um dever de gratidão se neste momento nos não dirigissemos ao nosso illustre Mestre, o Senhor Dr. Alberto de Aguiar. Cõscios do muito que lhe devemos, dos beneficios que colhemos dos seus ensinamentos, gostosamente lhe tributamos o mais profundo reconhecimento.

Pela boa vontade com que se prestou a honrar-nos presidindo á defesa da nossa tese, os mais sinceros agradecimentos do humilissimo discipulo.

Aos Ex.^{mas} Senhores Drs. Tião Fontes e Adriano Fontes igualmente os nossos agradecimentos pela captivante exoptaneidade com que puzeram á nossa disposição os seus doentes internados no Hospital da Misericórdia.

Introdução

O assunto de que nos ocupamos, colhido no vastíssimo campo da química biológica onde tão notáveis progressos se tem feito embora com muitos e preciosos filões a explorar, é digno de interesse e estudo, prevendo-se que do seu conhecimento advirão valiosos subsídios para a clínica.

Assim se explica que ao estudo da colessterina no organismo humano se tenha, nestes últimos tempos, dispensado uma particular atenção.

Vão-se sucedendo as investigações quer no campo da fisiologia quer no da patologia, procurando-se por um lado fixar a origem, metabolismo e distribuição da colessterina nos diferentes estados em que pode encontrar-se um indivíduo san, de modo a esclarecer a evolução fisiológica da mesma, por outro indagando o mecanismo das variações colessterinémicas como precioso recurso para a interpretação dos diferentes processos mórbidos.

Os trabalhos realizados até agora por Grigaut, Henri Iscovesco, Almagia e G. Mendes, E. Gérard, Lemoine, Vincent, etc., trazem a convicção de que tais esforços hão de frutificar. Desses estudos tentam tirar todas

as ilações possíveis de maneira a não só contribuir para aumentar o já opulento cabedal das sciências biológicas, mas também a fornecer ensinamentos de patente alcance prático.

Na forma como se comporta a colesterinemia em determinadas doenças e mesmo no desenrolar destas, conforme a sua maior ou menor gravidade, vêem um recurso de que poderá valêr-se o clínico em casos de diagnóstico e prognóstico hesitantes; do estudo do papel da colessterina no homem, da sua fisiologia e patogenia, deduzem indicações terapêuticas e abalançam-se então a ensaios de resultados por vezes bastante sedutores.

Ainda que só de passagem procurêmos valorisar com alguns exemplos as aserções que vimos fazendo, de tal modo se nos afigura interessante o assunto que muito modestamente nos propômos tratar.

Suponhâmos um caso de icterícia cuja natureza não pode ser definida á custa só dos recursos clínicos. A dosagem colesterinémica pode, até certo ponto, esclarecer-nos pois que as icterícias hemolíticas se acompanham de hipercolesterinemia e tal não sucede com as de outra natureza.

Quantas vezes uma litíase biliar pode apresentar-se com um quadro sintomático um pouco vago, fazendo com que no espírito do médico nasça uma dúvida.

Mas se a calculose biliar se caraterisa por uma hipercolesterinemia, recorramos á dosagem da colessterina no sangue.

Desde ha muito que Leyden assinalou a existência de colessterina em certos derrames pleurais considerando esse facto dependente da sua natureza tuberculosa.

Klemperer ⁽¹⁾ não contesta, e diz que, em si, a existência da colesterina é apenas apanágio de uma decomposição celular, mas que a conservação dos seus cristais, essa é que só se dará em derrames de actividade diastásica quasi nula e tal sucede naqueles que tem a referida etiologia.

Quantas vezes o diagnostico da gravidês se torna extremamente embaraçoso em casos nomeadamente médico-legais sendo necessário lançar mão de todos os recursos ainda que aparentemente secundários, para evitar erros, por vezes bem funestos.

Quando Abderhalden assinalou e estudou o facto de o sôro duma mulher grávida ou recentemente parida, possuir a propriedade de solubilisar, de peptonisar a placenta ⁽²⁾, concebeu-se a aplicação deste dado ao diagnóstico da gravidês. Porém, as precauções que exige esta análise, tornam-a pouco pratica. Substituámo-la pela dosagem colesterinémica, pois que a gravidês determina uma hipercolesterinemia apreciavel em geral, durante toda a sua duração e mesmo ainda nos primeiros dias de puerpério.

Grigaut, na sua tése de doutoramento ⁽³⁾, referindo-se à curva colesterinémica nas infecções, mostra que as maiores baixas coincidem com o período de estado ao passo que as subidas são proprias da convalescença.

⁽¹⁾ G. Klemperer—E'panchement pleural contenant des cristaux de cholestérine—, *Semaine Médicale*, 1909, pag. 60.

⁽²⁾ Dr. Ch. Vibert—*Médecine Légale*, 1917, pag. 432.

⁽³⁾ Le Cycle de la cholestérinémie (Paris Juillet, 1913)—*La Presse Médicale*, 2 Août 1913, pag. 643.

Aquelas mostram que o organismo surpreendido pela infecção está enfraquecido, com a sua resistência diminuída, enquanto as hipercolesterinemias pelo contrário significam que ha uma reacção organica, que entram em acção os elementos de defesa. Se pois as hipocolesterinemias são muito acentuadas ou bastante persistentes, devemos ficar de sobreaviso; o organismo não reage.

A hipótese oposta, a verificação de que ha uma hipercolesterinemia franca, ou tendência da curva a subir, deixa-nos alimentar a esperança de que a evolução da doença é favorável; o organismo luta.

Henri Iscovesco ⁽¹⁾ fez vários ensaios de terapêutica pela coleslerina. Ministrou-a nas doses de 1^{gr},5 a 2^{gr}. por dia em 1 caso de púrpura reumatoide, 4 de cloróse, 8 de tuberculose pulmonar e alguns de linfatismo infantil. Como obteve curas em alguns e sensíveis melhoras nos restantes, conclue que, a seu vêr, a coleslerina está indicada em todos os casos de hipoglobulia e em todos aqueles para que estamos habituados a prescrever o óleo de fígado de bacalhau.

M. Almagia e G. Mendes ⁽²⁾, citam dois casos de tétano consecutivo a feridas da mão (uma por arma de fogo e outra por instrumento cortante) em que depois já de instalado o trismus, obtiveram a cura pelas

⁽¹⁾ Henri Iscovesco—Les lipoides du sang. La cholestérine. Pouvoir antihemolytique. Emploi therapeutique.—*Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 1908, pag. 404.

⁽²⁾ M. Almagia G. Mendes—Di due casi di tetano trattati con coleslerina e con esito di guarigione.—*Bullettin de l'Institut Pasteur*, 1907, pag. 541.

injecções de colessterina nas doses totais respectivamente, de 15 e 17^{gr}.

Gérard, Lemoine e Vincent (1), apreciaram a exaltação da acção antitóxica do figado para o venêno tuberculoso á custa da colessterina.

O último dos três, chegou a idêntica conclusão em estudos referentes á toxina tetânica.

Enfim, para terminar, dirêmos que do conhecimento da naturêsa colessterínica das retinites brighticas e do xantelasma nos hepáticos, resulta evidentemente a indicação para tais doentes de um regimen hipocolessterínico.

Com estas ligeiras considerações, julgámos têr conseguido pôr em relêvo o interesse que atribuimos ao estudo da colessterina e da colessterinemia.

(1) H. Iscovesco—L'action antihemolytique de la cholestérine. Les travaux de M. M. E. Gérard, Lemoine et Vincent sur son action antitoxique.—*Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 1908, pag. 548.

Considerações gerais
sobre a Colesterina

Historia

O significado etimológico da palavra coles-
terina (do grêgo, *kolé-bilis e stereos-solido*), recorda
o facto de têr sido nos cálculos biliares que Con-
radi em 1776 descobriu esse composto.

Sobre ele haviam de incidir as atenções de
químicos e fisiopatologistas, procurando aqueles o
logar que deve caber-lhe entre as variadas funções
químicas, a fórmula de constituição que terá de
reflecti-las, digámos as suas caraterísticas quími-
cas, esforçando-se os segundos por acumular ele-
mentos que permitam interpretar a sua existência,
o seu modo de acção nos sêres vivos e mais espe-
cialmente no organismo humano cuja extrema com-
plexidade tem tido em todas as épocas inúmeros e
infatigáveis investigadores que se esforçam por pe-
netrá-la.

Foi o ilustre químico francês Cheuvreul, quem
primeiro estudou e fixou os principais caratêres
físicos e químicos da coles-terina. Graças a este va-
lioso impulso, começou a verificar-se que a coles-
terina não era um produto especial á bilis, mas antes

se espalhava por todos os departamentos da economia, o que prejudicava a propriedade da designação que se lhe dá e conserva.

Foi sucessivamente encontrada no sangue (Boudet), na retina (Cahn), no baço (Marcet), no leite (Tolmatschow), na pele e cabelos (Liebreich), no induto sebáceo dos recém-nascidos, enfim em quasi todos os tecidos e líquidos do organismo (1).

Uma tal difusão fazia crêr que a colessterina cabia um papel importante e isso incitava, muito naturalmente, ao empreendimento de novas investigações orientadas sob diferentes pontos de vista.

Em 1862 emitia Austin Flint o seu parecer a propósito da origem da colessterina. Para ele seria esta um produto de desassimilação da substância nervosa, carregado pelo sistema venoso para o fígado e por este lançado no intestino a fim de sêr então eliminado com as fezes como inútil (2).

Não ganhou terrêno tal interpretação, ou pelo menos, não prevaleceu durante muito tempo. Breve surgiram nòvos trabalhos tendendo a attribuir á colessterina um papel bem diferente e bem mais nobre.

Ela aparece-nos agora como um elemento de defesa do organismo, enfileirando ao lado das aglu-

(1) Hugounenq—*Précis de Chimie Physiologique et Pathologique*, 1897.

(2) Flint — Experimental researches on a new excretory function of the liver consisting in the removal of cholesterol from the blood and its discharge from the body in the form of stercorin — *American Journ. of the Medical Science*, Octob. 1862.

tininas, das precipitinas e de todos esses elementos enfim, á custa dos quais tão engenhosamente se architectou a sugestiva teoria da imunisação e tendo nela inquestionavelmente um elevado papel humoral.

Ramson põe em evidência o poder antihemolítico da colessterina que é verificadô entre outros autores por Iscovesco, Windaus e Hideys Noguchi.

Phisalix (1) refere-se a uma acção antitóxica (1897) e vários autores encontramos subscrevendo trabalhos em que se professa doutrina idêntica.

Citêmos M. Almagia e G. Mendes (de Roma), e mais recentemente os nomes de Guy Laroche antigo interno dos hospitais de Paris, A. Grigaut chefe dos trabalhos de química na clínica médica do hospital de Saint Antoine, A. Chauffard professor de clínica médica na Faculdade de Medicina de Paris e Neumann e Hermann de Viêna.

Os processos de dosagem da colessterina no sôro, diz Castañeda (2), «han permitido darse cuenta de la cantidad normal de colessterina circulante en la sangre y de sus variaciones em ciertos estados fisiológicos y patológicos iluminando de esta manera el origen verdadero de la colessterina y su rol en la fisiopatologia humana».

(1) A. Grigaut — Cholesterine et Cholesterinemic, *Biologie Médicale*, Mars 1913.

(2) Herminio Castañeda — Estudio fisiopatolójico de la colessterina. *La Crónica Médica*, Agosto de 1917, num. 650, pag. 274.

As atenções voltaram-se principalmente para o estudo das variações do índice colesterinémico nas infecções, em certos outros estados mórbidos como os que se tradusem pelo xantelasma, o ateroma, os calculos biliares, e ainda, dentro dos domínios da fisiologia, o estado de gravidês, o sôno e a marcha.

Finalmente lembrêmos também que algumas interessantes tentativas de terapêutica pela colestérina se fizeram já (Iscovesco, M. Almagia, G. Mendes).

Muitos outros nomes teríamos ainda de referir, se tal se compadecesse com os limites que traçamos a este nosso trabalho.

No entanto, terêmos várias vezes ensejo de os arquivar em citações com que ilustrarêmos a exposição que formos fazendo.

Constituição química da colessterina

As mais pacientes investigações, as mais pertinentes tentativas, ainda quando a elas presidem os mais lúcidos espíritos, ainda quando tradusem o esforço aturado de reconhecidas capacidades dispondo do mais vasto cabedal de conhecimentos, resultam muitas vezes estéreis ante muitos dos problemas da bioquímica.

Assim é quando se procura por exemplo determinar a forma como se encadeiam os numerosos átomos que se associam para a edificação das grandes moléculas albuminoides, de compostos extremamente complexos. São muitas vezes verdadeiros labirintos; são cadeias de élos caprichosamente entrelaçados, parecendo destinadas a deter, a demorar, os progressos dia a dia mais notáveis da química biológica.

A colessterina também tem sido alvo de aturados e proficientes estudos, e se é certo que a sua constituição encerra ainda segredos para nós, é certo também que alguma coisa dela tem já sido esclarecida e desvendada.

A hipótese geralmente aceite, é de que a coles-
terina se comporta como um alcool.

Berthelot (1) afirmava-o, baseando-se em que
da sua combinação com os ácidos, resultam éteres
e que sob a acção dos oxidantes é capaz de gerar
ácidos.

Angel, em 1888 (2), referindo-se á constituição
da coles-terina, reproduz o parecer daquele ilustre
químico parisiense, fazendo-o acompanhar de algu-
mas considerações justificativas e acrescentando
que parece ser um alcool terciário.

W. D. Halliburton (3) e Hawk (4), entre outros,
consideram-na como um alcool monoatômico.

O segundo diz mais: «It was formerly called a
non-saponifiable fat, but since it is not changed in
any way by boiling alkalis it is not a fat».

Em 1908, Dixon Mann, refere-se á semelhança
que na aparência tem com as gorduras, mas atri-
bue-lhe, no entanto, as características de um alcool
secundário não saturado.

(1) E. Barral — *Précis d'Analyse Chimique Biologique Générale*, 1908.

(2) R. Angel — *N. Elements de Chimie Médicale et de Chimie Biologique*, 1888.

(3) W. D. Halliburton — *The Essentials of Chemical Physiology for the use of students*. 6.ª edition, 1907, pag. 26.

(4) Hawk — *Practical Physiological Chemistry*, 1907, pag.

Na classificação que Ivar Bang faz dos lipoides, o 2.º grupo é constituído por lipoides cíclicos cuja composição qualitativa é a mesma que a das gorduras — *as colessterinas*.

Para José Carracido (1), um dos nomes mais ilustres da vizinha Hespanha, químico abalisado que a universidade de Madrid chamou a si, as colessterinas serão lipoides de alcoois monovalentes e de estrutura provavelmente terpénica.

Algumas divergências se notam de uns autores para outros pelo que respeita á fórmula da colessterina. Para uns será $C^{26}H^{44}O + H^2O$ (Gautier, Angel-Barral), para outros $C^{27}H^{44}O + H^2O$ (Reinitzer), para outros ainda $C^{27}H^{45}OH$ (Lambling, Hawk, Halliburton).

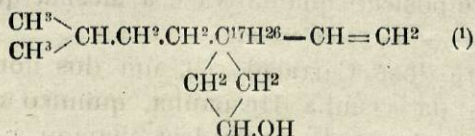
Estas discordâncias resultam certamente da existência de várias colessterinas, hoje admitida.

Segundo Carracido, haverá «conforme a procedência, diferenças não só isoméricas, mas também de composição». Crê que a colessterina mais comum seja a da formula $C^{27}H^{46}O + H^2O$, perdendo-se a molécula de agua á temperatura de 100º.

Para completar, afigura-se-nos interessante

(1) J. Carracido — *Tratado de Quimica Biologica*, 2.ª edição, 1917, pag. 367.

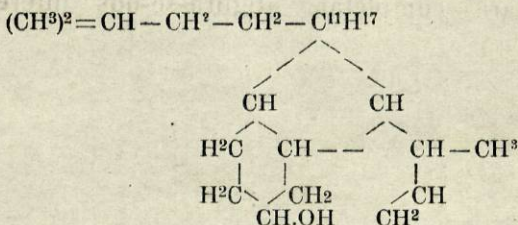
apresentar o esboço de fórmula de constituição que encontramos no tratado de Carracido:



Estão nesta fórmula evidenciados um grupo etilénico e um isoamílico, grupos metílicos e a função alcoólica secundaria.

Nesta formula ha ainda por dissecar, digámos assim, o nucleo $\text{C}^{17}\text{H}^{26}$. Lá está como que desafiando a sagacidade dos químicos.

(1) Para Windaus a formula de constituição da colestérina é a seguinte:



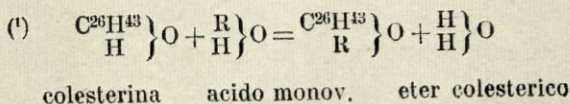
Dr. Dezani—Recherches sur la genèse de la cholesterine
—*Archives Italiennes de Biologie*, 1913, pag. 391.

Os derivados da coles- terina

Conhecem-se já diferentes derivados da coles-
terina. Ela pode transformar-se em hidrocarbone-
tos. São exemplos disso, a colestêna, a coles-
terilina e a coles-terilena.

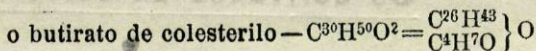
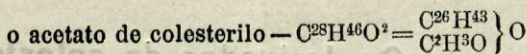
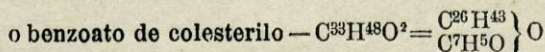
A primeira, hidrocarboneto saturado, que re-
sulta do tratamento da coles-terina pelo ácido iodi-
drico, a segunda obtida pela adição de ácido sul-
fúrico concentrado á coles-terina e a terceira final-
mente, resultando do aquecimento desta a 150° com
o sodio.

Como alcool, a coles-terina é susceptivel de
fornecer derivados etereos, o que pode exprimir-se
pela equação seguinte:



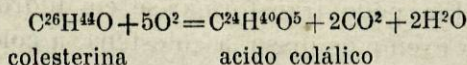
(1) C²⁶H⁴³ constitue o radical hipotetico que funciona na
coles-terina e seus derivados.

De acordo com este modo de derivação, tere-
mos por exemplo:



Hoje tende-se a considerar o ácido colálico como
um derivado da colessterina por oxidação.

Ha varios argumentos parecendo apoiar a
equação.



A colessterina fornecerá ainda por redução, de-
rivados como a coprosterina e a hipocoprosterina.
Supõe-se que esta redução resulta de uma acção
microbiana efectuada á custa da flora intestinal.

Caratères físicos e propriedades químicas da colessterina

Não nos perderemos em detalhes sobre este assunto; encontra-se tratado em qualquer química biológica, com maior ou menor desenvolvimento e, além disso, julgamos que num trabalho com a indole que este pretende têr, é dos capítulos de mais restrito interesse.

Algumas palavras porêm justificam-se plenamente, visto que vimos fazendo algumas considerações gerais sobre a colessterina.

A colessterina, corpo sólido, branco e untuoso ao tacto, é insípida e inodora.

Insolúvel na agua, nos ácidos e alcalis diluídos, ela dissolve-se, pelo contrario, com facilidade, no alcool fervente, cristalizando pelo resfriamento sob a forma assaz conhecida de l minas rombicas muito delgadas e transparentes. Dissolve-se tambem e com extrema facilidade, no cloroformio, no eter, benzina e sulfureto de carbono e da evapora o destas solu oes, resulta a forma o de cristais anidros que se apresentam sob a forma de finas agulhas incolores.

É conhecida também a sua solubilidade nas soluções de sais de ácidos biliares, qualidade que lhe permite manter-se dissolvida na bilis.

A colessterina funde (1) a 137°, distila no vasio a 360° e sublima a 350°.

É levogira e o seu poder rotatorio (2) anda por volta de 32°.

Quando nos ocupamos da constituição da colessterina, referimo-nos á opinião que Angel justifica, indicando as suas propriedades químicas que passamos a reproduzir.

Fazendo actuar sobre a colessterina agentes desidratantes como o ácido sulfúrico, conseguimos obter hidrocarbonetos.

Quando aquecemos a colessterina com ácidos em tubo fechado, formam-se éteres que saponificados, regeneram os geradores.

Finalmente a oxidação da colessterina á custa do ácido azotico, dá logar ao ácido acetico, a homologos deste e a um outro ácido de fórmula $C^8H^{10}O^5$, o ácido colestérico.

-
- (1) A 137° segundo Angel e Gautier.
 A 145° » Garnier e Hoppe Seyler.
 A 148°,5 » Hugounenq.
 (2) De 32° » Angel e Hoppe Seyler.
 De 31° » Garnier.
 De 34° » Gautier.
 De 37° » Hugounenq.

Pesquisa da colessterina; Reacções de identificação

Os processos de investigação da colessterina que se encontram descritos, reduzem-se fundamentalmente a um só e mesmo processo.

Nas diferentes obras que tivemos ocasião de compulsar, apenas encontramos ligeiras diferenças de tecnica adequadas ao produto em que se pretende fazer a investigação, ou tradusindo, simplesmente, o *modus faciendi* deste ou daquele autor.

Vamos pois procurar expôr em poucas palavras esse processo, reservando a descrição detalhada da forma como temos procedido á extracção da colessterina do sôro sanguíneo, para quando tivermos de ocupar-nos dos métodos de dosagem da colessterina no sangue.

Se, em qualquer tecido, pretendemos averiguar da existencia, ou não existencia de colessterina, só temos que o libertar das gorduras, reduzi-lo a polpa, tanto quanto possivel fina e bem sêca, para o pôrmos em seguida, a macerar em eter ou cloroformio.

Sabido como é, que estes constituem os melhores dissolventes da colessterina, bem se comprehende que no resíduo da sua evaporação se encontre aquella a pár das gorduras que existam.

Facilmente se eliminam estas, se, juntando ao resíduo uma solução alcoolica diluida de potassa ou soda, fizermos a quente a sua saponificação e a seguir procedermos á agitação com eter; pois bastará então separar este e evaporá-lo, para que fiquêmos com um resíduo constituido sómente pela colessterina.

O caso simplifica-se ainda, se operámos com um líquido em que haja dissolvida a colessterina, como no sôro sanguíneo, num líquido quístico, no líquido de um derrame, etc. Então, ou procedemos de início á saponificação das gorduras, ou praticámos esta sobre o resíduo da evaporação do líquido com que procedemos á investigação.

De qualquer das formas, bastará depois, como no caso anterior, fazer a agitação com eter, separar este e evaporá-lo, para obter a colessterina com a qual podem ensaiar-se as reacções de identificação.

De entre as reacções químicas e micro-químicas da colessterina, limitamo-nos a apontar as que nos parecem mais interessantes e são de sobejo para a identificação que temos em vista.

a) Reacções micro-químicas:

1.^a Se dissolvermos a colessterina em alcool fervente deixando em seguida fazer-se a evaporação de algumas gotas numa lâmina porta-objecto, obte-

mos uns cristais que o microscopio nos apresenta sob o aspecto de lâminas transparentes, romboidais, de angulos por vezes quebrados.

Pretende Hoppe-Seyler que os mais bellos cristais se preparem com uma mistura em partes iguais de alcool e éter. Nos ensaios a que procedemos, não vimos que nesta prática houvesse vantagens apreciaveis.

2.^a Fazendo de igual forma a evaporação de algumas gotas de uma solução de coleslerina em éter, obtemos cristais com a forma de agulhas finas.

3.^a Quando se tratam os cristais de coleslerina sobre a lâmina porta-objecto, por uma gota de uma mistura de 5 partes de ácido sulfúrico e uma parte de agua, vêmos, apoz um aquecimento ligeiro, que eles tomam uma côr vermelha e em parte se dissolvem.

b) Reacções químicas:

1.^a Reacção de Salkowski— Em um pouco de cloroformio dissolve-se um pequeno fragmento de coleslerina. Juntando-se igual volume de ácido sulfúrico (puro e concentrado), vêmos mais ou menos rapidamente, conforme a riquêsa em coleslerina, que o cloroformio toma uma bela côr vermelha, enquanto que o ácido se torna esverdeado e fluorescente.

Pela adição de 5 a 6^{cc} de ácido acético cristallisavel, este toma uma côr rosea com uma fluorescencia verde muito acentuada.

2.^a Reacção de Salkowski modificada por Strzy-

zowski (1) — Dissolvámos um pequeno fragmento de coleslerina em 2^{cc} de cloroformio, juntêmos 0^{cc},2 de agua, uma gota de formalina (a 35 %) e pouco a pouco 1^{cc},5 de ácido sulfúrico. Este córa de vermelho por transparencia e de verde por reflexão, emquanto que o cloroformio nos mostra uma coloração azul ou violacea.

3.^a Reacção de Schiff — Se em uma pequena capsula de procelana, evaporamos á secura 1 ou 2^{cc} de uma solução cloroformica de coleslerina e ao residuo juntamos umas gotas de ácido clorídrico contendo um pouco de cloreto férrico (ácido amarelo do comércio), vêmos produsir-se uma côr violacea, se novamente evaporamos á secura.

4.^a — Quando em uma pequena capsula de procelana juntamos a um fragmento de coleslerina, uma ou duas gotas de ácido azótico que evaporámos até á secura com aquecimento muito leve, obtemos uma mancha amarela que avermelha pela adição de uma gota de amoníaco.

(1) Dr. C. Strzyzowski — *Biochimie Normale et Pathologique*, 1910, pag. 58.

Dosagem da colesteroína

Depois de sucintamente nos ocuparmos da pesquisa e reacções de identificação da colesteroína, vamos fazer algumas referencias aos métodos de dosagem, prendendo-nos especialmente com o que utilizamos para as nossas determinações de índices colesteroinémicos.

Já veem de longe as primeiras tentativas de dosagem por métodos ponderais. Não exporêmos os de Gérard, Lewskowitsch, e Ritter que tivemos ocasião de lêr no *Précis d'Analyse Chimique Biologique Générale*, de Barral (1908, pag. 313), livro a que poderão reportar-se aqueles a quem especial interesse merecer o assunto.

Vamos de preferencia ocupar-nos dos recentes métodos, ponderal e colorimétrico, propostos por Grigaut e que diz Dezani, referindo-se especialmente ao primeiro, aliam a exactidão á rapidês.

A melhor descrição que podemos oferecer do método ponderal, isto é, da sua tecnica, consiste naturalmente na simples tradução da que o autor nos dá:

«Em um balão de 250^{cc}, colocam-se 20^{cc} de sôro sanguíneo, 20^{cc} de lixivia de soda a 35° Baumé (400

gr. de NaOH por litro) e leva-se o todo a uma autoclave a 110° durante uma hora.

Tratando-se de tecidos, misturam-se 5 a 10 gr. de tecido fresco e 40^{cc} de lixívia de soda diluída a $\frac{1}{2}$, de maneira a reproduzir as condições precedentes.

Ao sair da autoclave, o líquido é introduzido numa ampola de decantação e agitado, ainda quente, (40-45°) com 60^{cc} de éter; dez movimentos de agitação sucessivos são suficientes.

Quando os líquidos estão separados, retira-se inteiramente a camada aquosa inferior para o báculo de 250^{cc} e depois de a ter reconduzido á temperatura de 40-45°, procede-se a uma segunda extracção da maneira precedente.

Os líquidos etereos reunidos, evaporados numa capsula de procelana, deixam um resíduo formado pela totalidade da coleslerina á qual se misturam algumas impurêsas.

A fim de elimina-las, o resíduo é dissolvido em 50^{cc} de alcool a 95°, adicionados de 1^{cc} de soda alcoolica a 1 %.

Evapora-se a mistura em banho maria, leva-se á estufa a 100° durante meia hora, depois trata-se o conteúdo da capsula pelo eter de petrólio que se lança na capsula ainda quente.

Pelo repouso a massa das impurêsas deposita-se deixando um líquido etereo que se filtra sobre amianto.

Leva-se cuidadosamente a capsula e o funil com eter de petrolio e abandonam-se as soluções á evaporação espontânea num pequeno cristallizador tarádo.

A colessterina separa-se no estado de purêsa sob a forma de longas agulhas brancas. Resta proceder á pesagem apoz excicação do produto em estufa a 100°, até peso constante».

Para os nossos ensaios optámos pelo segundo método, o colorimétrico.

A nossa preferencia derivou de que sendo este de mais facil execução, menos demorado e menos dispendioso, mais prático portanto, satisfaz alem disso perfeitamente as exigencias clinicas, pois é redusido o êrro que pode imputar-se á comparação das colorações obtidas. Acresce ainda a circumstancia de dispender uma quantidade de sangue muito mais pequena, o que é, sem dúvida, apreciavel tambem.

Para não cairmos em repetições, vamos expôr a tecnica que praticamos, apontando o que pertence ao método de Grigaut, o que devêmos á modificação de Lanfranco e ainda umas pequenas variantes de tecnica que introdusimos consequentemente a alguns ensaios praticados no intuito de nos familiarisarmos com o processo.

Dosagem colorimétrica da colessterina no sôo humano.—Podemos scindir o método em duas partes: A primeira consistindo na extracção da colessterina e a segunda constando propriamente da dosagem colorimétrica, a comparação da coloração obtida com os diferentes tons da respectiva escala.

A primeira parte é análoga á de Grigaut, a segunda segue de perto a modificação de Lanfranco.

1.ª Parte—Em um pequeno balão introdusimos

2^o de sôro obtido pela coagulação de um pouco de sangue (aproximadamente 5^{cc}) colhido por punção venosa, juntando-lhe 20^{cc} de alcool a (70°) alcalinizado pela soda a 1 %; colocamos e mantemos o balão em banho maria até á formação de espuma persistente (cerca de 20 minutos), e depois de resfriado vasamos o líquido para um separador juntando-lhe um pouco de eter (15^{cc}) que passamos pelo pequeno balão para arrastar todo o líquido.

Agitamos fortemente a mistura e deixamos que se faça pelo repouso a separação dos líquidos.

Feito isto, regeitámos o líquido alcoolico e ficamos com a solução eterea que lavamos, não com agua distilada (Grigaut), mas com agua alcoolizada. Evitamos assim que pela agitação dos dois líquidos o eter emulcione um pouco, tornando muito mais morósa a separação.

Costumamos fazer duas lavagens com 20^{cc} de agua alcoolizada.

Depois desta operação vasamos o eter para uma pequena capsula de procelana, passamos no separador uns centimetros cubicos mais de eter para arrastar toda a colessterina e evaporámos o todo á secura, em banho maria.

Resta-nos um resíduo essencialmente constituido pela colessterina a dosear.

2.^a Parte—Tomamos este resíduo pelo clorotormio em pequenas porções que vamos lançando em um tubo graduado, de forma a ficar com um volume final conhecido; passamos 1^{cc} desta solução clorofornica para um pequeno tubo do mesmo modelo que aqueles que constituem a nossa escala colori-

métrica e juntamos igual volume de ácido sulfúrico concentrado.

Mantendo a mistura em agitação suave, durante 5^m a frio e 5^m em banho maria á temperatura de 65°, obtemos uma coloração vermelha que confrontamos com os diferentes tons da escala.

Sabendo que cada um corresponde a determinada concentração de colessterina por cento, facilmente calculamos por uma regra de três simples, a quantidade de colessterina no volume de cloroformio em que dissolvemos o resíduo, ou seja nos 2^{cc} de sôro. Basta então multiplicar o valor achado por 500, para termos a percentagem por litro, quer dizer, o índice colessterinémico (1).

(1) Para fixarmos a tecnica exposta, procedemos a uma série de ensaios cujas conclusões foram as seguintes :

1.ª Pela adição gota a gota do ácido sulfúrico á solução cloroformica de colessterina, não se apreende bem o momento em que a coloração vermelha tem atingido o maximo de intensidade.

2.ª Para 2^{cc} de soluções com concentrações diferentes, quantidades de ácido sulfúrico superiores a 1^{cc},5 não intensificam sensivelmente a côr vermelha.

3.ª O aquecimento com agitação, depois de têr mantido a frio durante alguns minutos a solução de colessterina em presença do ácido sulfúrico, acelera a aparição da côr vermelha.

4.ª Operando com volumes iguais de soluções cloroformicas de colessterina e de ácido sulfúrico, cuja mistura se mantém 5^m a frio e igual tempo a 65° (em banho maria), obtem-se colorações vermelhas tanto mais accentuadas, quanto mais elevadas forem as concentrações das soluções.

A nossa escala colorimétrica

Preparámos a escala a que fizemos referência, do seguinte modo:

Em pequeninos tubos de ensaio, tomamos 1^{cc} de soluções cloroformicas de coleslerina com concentrações sucessivamente crescentes:

0,01/100 0,02/100 0,03/100 0,04/100 0,05/100 0,06/100 0,07/100 0,08/100 0,09/100 0,10/100

A cada tubo adicionamos 1^{cc} de ácido sulfúrico concentrado e conservamos em agitação durante 5^m a frio e 5^m a 65° em banho maria. Temos assim uma serie de colorações com intensidades igualmente crescentes.

Partindo então de uma solução concentrada de carmin em agua amoniacal e fazendo por tentativas diluições várias, chegamos a conseguir uma escala reproduzindo aquelas côres.

Preferimos a solução de carmin em agua amoniacal á solução em glicerina (Castañeda) por sêr aquela mais transparente e, por isso, de mais facil confronto com o cloroformio.

A génese da colessterina

Averiguar a origem da colessterina é um problema que, já pelo justificado interesse que desperta, já pela reconhecida complexidade de que se envolve, tem motivado bastantes trabalhos, baseados em experiencias várias.

Mais completas umas, melhor orientadas outras, todas são, no entanto, curiosas e todas constituem um subsídio para uma futura e satisfatoria solução da questão.

Hoje ainda revela obscuridades, ainda se rodeia de mistérios, ainda comporta incógnitas a eliminar.

Vamos tentar passar em revista alguns dos referidos trabalhos, no intuito de mostrarmos o estado actual dos nossos conhecimentos. Lembramos antes, as palavras que ainda em 1913 escrevia o Dr. Dezani ⁽¹⁾, conscio da responsabilidade de uma afirmativa mal fundada: «Parece difficil conceber de

Dr. Dezani—Recherches sur la genése de la cholestérine
—*Archives Italiennes de Biologie*, 1913, pag. 391.

que maneira a síntese da colessterina possa provir dos hidratos de carbono, das gorduras e das substancias proteicas, mas não podemos certamente recusar *à priori*, como se tem feito, esta capacidade ao organismo animal, baseados só na ignorancia sobre o assunto».

São palavras que justificam as conclusões, por vezes um tanto hesitantes ou pouco perentórias com que deparamos em alguns desses trabalhos.

Abrem-se perante esta questão, dois campos de estudo: O da origem exogena e o da origem endogena da colessterina.

Origem exogena — Stadelmann ⁽¹⁾ contestava uma tal origem. Segundo ele, o nosso organismo seria privado da faculdade de absorver a colessterina incorporada nos alimentos ingeridos.

Não é esta a opinião em voga e que investigações importantes fizeram aceitar.

Sabe-se que a colessterina alimentar ingerida, nem toda chega ao intestino para sêr eliminada com as fezes; está provado que a absorção feita no decurso da digestão, corresponde um aumento na percentagem daquele produto no sôro.

A maior parte das experiencias que permitem tal asserção, tem sido praticadas em animais, mas algumas se referem tambem ao homem.

⁽¹⁾ Hawk — *Practical Physiological Chemistry*, 1907, pag. 221.

Dorée e Gardner (experiencias em coelhos) mostraram que da colessterina alimentar faltavam no intestino 50 %; os mesmos e ainda Ellis Gardner, Frazer e Gardner, averiguaram que a propria fitosterina fazia subir como a verdadeira colessterina, o poder antihemolitico do sangue; Grigaut, apoz experiencias praticadas em alguns homens, pôde tambem concluir que o índice colessterinémico está, dentro de certos limites, sugeito a variações que são consequencia do regimen alimentar.

Podem resumir-se assim, os conhecimentos que temos:

1.º A colessterina verdadeira, como a fitosterina é absorvida, se não integralmente, pelo menos em parte, no decurso da digestão;

2.º A hipercolessterinemia alimentar é transitoria é dependente, ao que parece, de um factor individual desconhecido.

Ocorre ainda naturalmente, a seguinte pergunta: ¿Carece porêem o organismo de têr á sua disposiçã colessterina que absorva? Por outras palavras: ¿Não estará ele apto para fabricá-la a expensas de outros materiais?

Mialhe responde afirmativamente: A colessterina, diz, deriva dos albuminoides por um trabalho de oxidaçã incompleta.

Ha alguns factos de observaçã que parece abonarem esta hipótese: Quando, por qualquer eventualidade, são diminuidos os fenómenos de oxidaçã a dentro do organismo ou apenas em um dos seus órgãos, nota-se que é maior a per-

centagem de colessterina no organismo ou nesse órgão.

Nos velhos, nas mulheres, nos individuos sujeitos a uma vida sedentária, naqueles portanto em que melhor se estabelecem tais condições, é que, com mais frequencia se surpreendem os casos de litíase biliar, por vezes mesmo, associada á litíase vesical.

Interpretação idêntica podemos dar ao aumento da colessterina no intestino dos animais hibernantes.

Nós lêmos algures que houve quem sustentasse a hipótese da colessterina poder provir das gorduras por um fenómeno tambem de combustão incompleta. Basta para a fazer cair pela base que nos lembrêmos de que a colessterina é menos oxigenada que os corpos gordos. Não quer isto dizer que tal derivação não seja possível por outro mecanismo ainda desconhecido.

Das experiencias de Widal praticadas em individuos sans, mostra-nos Castañeda o resumo seguinte:

	Lipemia	Colesterinemia	Lecitinemia
No individuo em jejum . . .	6gr.,68	1gr.,95	1gr.,40
Depois de uma refeição gorda	10gr.,39	2gr.,60	2gr.,10

Dela tira a conclusão que tradusimos:

«Isto revêla que parte da colessterina foi neste caso formada á custa da gordura ingerida e que ela pode portanto sêr colessterigénea».

Origem endogena.— Não é menos interessante este outro aspecto da questão.

Não está ainda esclarecida de uma forma muito satisfatória esta segunda origem da colessterina, mas o certo é que do conhecimento dos estudos feitos no sentido não só de verificá-la mas também, o que é muito mais difícil, de explicá-la, deriva a seguinte tese:

A colessterina é um dos produtos de secreção das glândulas endocrinas.

Essas glândulas cuja acção até muito recentemente, era um segredo em que não logravam penetrar os fisiologistas, e que mesmo hoje, não obstante a soma de trabalhos que delas se tem occupado, ainda para além de certos limites se mantem obscura, essas glândulas tem também interferência na produção da colessterina.

Fundamentemos: É sabida a riquêsa das cápsulas supra-renais em colessterina: «As cápsulas supra-renais, sobretudo na sua zona cortical, distinguem-se dos outros órgãos pela abundancia de lipoides», diz-nos H. Beumer (1).

Anteriormente, já Klinkert (2), fazendo identica observação, aventava a possibilidade de cabêr áquelas

(1) H. Beumer — Ein Beitrag zur Chemie der Lipoidsubstanzen in den Nebennieren — *Arch. f. exper. path. e Pharmak.*; t. LXXVII, f. 3 e 4, 10 do 7 de 1914, pag. 304 — *Bulletin de l'Institut Pasteur.*

(2) Klinkert — *Semaine Medicale.* — 11 Junho 1913, pag. 284

glândulas de secreção interna, o papel de reguladores da produção de coles-terina.

Grigaut, referindo-se ás variações do índice co-les-terinémico nas nefrites, escreve:

«Nous pensons que cette hipercholestérinémie est due á un *hyperfonctionnement de la surrénale* consécutif au mal de Bright».

Num estudo de Castañeda a que fizemos já referencia (1), vêmos tambem atribuida a função co-les-terigénea aos ovários e especialmente aos corpos amarelos.

Achámos de todo o interesse reproduzir alguns periodos de Henri Vignes (2) referentes a este assunto.

«Pelo que diz respeito ao ovário, Ciaccio viu o aumento dos lipoides ováricos em relação com a maturação do ovo; Mulon assinala os lipoides do ovário e do corpo amarelo nas pesquisas histoquí- micas sobre as gorduras antitóxicas. Estas substân- cias tem sem dúvida, pelas suas propriedades fisi- co-químicas uma função antitóxica em presença das toxinas que adsorve o óvulo; elas permitem talvez mesmo utilisá-las de sorte que seriam o substratum da função chamada de secreção interna».

A existência de granulações coles-terínicas nas

(1) H. Castañeda — Estudio Fisiopatológico de la Coles-terina — *La Crónica Médica*, Agosto de 1917.

(2) Henri Vignes — Influence de la lécithine et de la cho-lestérine sur la toxicité des oeufs et des ovaires — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1914, pag. 437.

parêdes dos canais biliares, tem sido histologicamente demonstrada, não parecendo que ela possa explicar-se por simples reabsorção, mas antes por uma secreção epitelial dos canais biliares, tendo a sua séde de eleição ao nível das radículas biliares junto mesmo da célula hepática (A. Chauffard, G. Laroche e A. Grigaut).

Atenta a interdependencia funcional das glândulas de secreção interna, permitindo tantas vezes que a falta de uma seja suprida pelas outras, ou seja pelo menos remediada, natural é crêr que aquelas sobre que não teem ainda incidido estudos deste género, não sejam tambem extranhas á colesterigenése.

Estado natural da colessterina

Em uma das primeiras páginas do nosso trabalho, fizemos já notar como é grande a difusão da colessterina na economia animal.

Tal não pode de resto surpreender-nos, sendo certo que ela representa um dos constituintes essenciais da célula.

No tratado de fisiologia de Duval e Gley (1) lêmos nós: «A presença da colessterina nos elementos em via de formação (como os grãos), nos elementos figurados do sangue e no tecido nervoso e a sua presença constante ao lado da lecitina, parecem sêr prova do seu valor histogenético».

Mas nem só nos domínios da fisiologia ha interesse em apreciar a distribuição da colessterina no organismo.

Encontram-se tantas diferenças nessa distribuição e variações na abundância, ligadas a multiplos estados mórbidos que, certamente, no estudo destes, muito haverá que aprender.

(1) M. Duval et E. Gley — *Traité E'lementaire de Physiologie*, 1909.

Não só tem sido feita a pesquisa da colessterina em diferentes tecidos e humores do organismo, como se tem procedido também a algumas determinações quantitativas.

Parece ser o tecido nervoso o mais adquado á sua fixação, pois é aquele em que com mais abundância, ela se tem encontrado.

No tecido muscular já não encontramos a colessterina em tão grande quantidade e de uma forma tão constante.

Assinalarêmos mais a sua presença no figado, nas cápsulas supra-renais, baço, ovários (principalmente corpos amarelos), pele, cabelos, retina, glóbulos rubros, plasma sanguíneo, bilis, leite, espermén, fezes e mecónio.

Resumimos no quadro seguinte os valores das dosagens de que temos conhecimento :

Cérebro	{	Substância cinzenta. 3,34 ‰	} Garnier
		Substância branca . 16,42 ‰	
Bilis	{	Do figado 0,15 ‰	} Duval et Gley
		Da vesícula . . 0,2 a 0,4 ‰	
Glóbulos rubros		0,2 a 0,3 ‰—Hoppe-Seyler	
Sôro sanguíneo		1,60 a 1,70 ‰—Grigaut	
Leite		0,3 ‰—Barral	

Pensou-se em que certos estados fisiológicos particulares poderiam de algum modo têr influência na tara da colessterinemia.

A Rouzand e Cabanis ⁽¹⁾ sugeriu a ideia de

(1) Rouzand et Cabanis — *Semaim Médicale*, 1909.

apreciar a colesterinemia durante a marcha e o sono. Chegaram porém á conclusão de que não havia variações sensíveis quando, pelo menos, a marcha não era levada até á fadiga e se tratava de um sono fisiológico.

Tal não succede nos estados de gravidês e puerpério. Não nos alargaremos porém em considerações. Limitámo-nos a resumir em poucas palavras o que êste assunto nos sugere.

O estado gravídico origina uma hipercolesterinemia que pôde *dizer-se habitual nos dois últimos mêses. Ainda apoz o parto ela persiste durante alguns dias, mas com oscilações do índice colesterinémico, sobretudo nos dois primeiros.

A razão de sêr deste aumento da colessterina pôde buscar-se em duas das suas acções: Uma, já referida, a acção histogenética, outra a que adiante terêmos de consagrar algumas palavras, a acção antitóxica.

É verdade que o organismo materno acumula no estado de gravidês substâncias que possam prover ás necessidades do fêto; o mesmo estado acarrêta além disso, um acréscimo dos materiais tóxicos contra os quais o organismo tem de criar condições de defêsa.

Abordêmos agora o estudo das variações patológicas da colesterinemia. As que acompanham os estados infecciosos, ponto que sugeriu o trabalho que apresentamos, será tratado em especial. Pretendemos apenas neste lugar, fazer referênciam a outros estados mórbidos.

Os doentes que sôbre o ponto de vista que nos

ocupa, mais interessam, são os nefríticos e os hepáticos.

Nos indivíduos portadores de nefrites crônicas, encontram-se, por vezes, hipercolesterinemias muitíssimo acentuadas.

Elas não tradusem neste caso, uma insuficiência renal que provoque uma retenção da colessterina, mas antes um hiperfuncionamento supra-renal (Grigaut).

É nesta hipercolesterinemia que hoje se filiam as lesões das retinites brighticas (depósitos de colessterina).

Nos estados hepáticos temos, pelo contrário, uma hipercolesterinemia de retenção por insuficiência da secreção biliar. É ela quem nos explica as manifestações xantelásmicas; é a ela que tem de atribuir-se a litíase biliar.

Os nódulos de xantelasma são constituídos por éteres da colessterina; os cálculos biliares são fundamentalmente, e por vezes quasi exclusivamente, massas de colessterina.

A colessterina encontra-se também nos derrames antigos, nos líquidos quísticos (hidrocelos, quistos dos ovários e fígado), no pus, cancro e massas tuberculosas.

Segundo Robin, o pus terá na sua composição 3,5 a 10 por mil de colessterina (1).

(1) J. Dixon Mann — *Physiology and Pathology of the Urine with methods for its examination*, 1918, pag. 391.

A percentagem nos outros líquidos patológicos é extremamente variável.

Leyden deduziu de algumas experiências pessoais, que a presença da colessterina no pus dos derrames pleurais antigos, fazia considerá-los de naturêsa tuberculosa.

Klemperer ⁽²⁾ interpreta assim a opinião dêsse autor: «Os cristais de colessterina encontram-se onde haja uma decomposição celular; todavia não podem conservar-se senão em um derrame de actividade diastásica quasi nula, quer dizer, em um derrame de origem tuberculosa».

Para terminar dirêmos que a urina póde também conter colessterina, embora muito excepcionalmente. È o caso por exemplo, de certas degenerescências gordas do rim, de algumas cistites, pielites e quilúrias.

⁽²⁾ M. J. Klemperer—*Semaine Médicale*. 10 Fevereiro de 1909, pag. 60.

Eliminação da colessterina

A colessterina, nos estados fisiológicos, não aproveita o filtro renal, aquele que estamos habituados a considerar como emonctório geral, como porta de saída de uma grandíssima parte de todos esses resíduos do funcionamento tão complexo do organismo humano ou de elementos cuja reconhecida nocividade requere uma rápida eliminação.

Na composição normal da urina não entra a colessterina; a sua presença é sempre determinada por estados patológicos a que ha pouco aludimos.

Vem já de longe o conhecimento de que é o figado a grande fonte de eliminação do lipoide que nos ocupa. Da colessterina que chega a esta víscera é eliminada uma parte em naturêsa, enquanto a restante, transformada em ácido colálico, vai em presença da glicocola e da taurina, fornecer á bilis os seus sais, aqueles precisamente a cuja existência se deve a solubilidade da colessterina nesse produto de secreção hepática.

É eliminada a colessterina em naturêsa, dissemos e justificamos: È que a coprosterina, subs-

tância dextrogira e não levogira como a verdadeira colessterina, aquela que encontramos nas fezes, não se considera como resultante do metabolismo a que possa o organismo submeter a colessterina, mas a uma transformação de naturêsa bacteriana, tendo a sua séde no intestino.

Mas nem só pela bilis é eliminada a colessterina. Se bem que em muito menor escala, as glândulas sebáceas, ⁽¹⁾ as glândulas salivares e as glândulas mamárias tambem eliminam aquele produto com as suas secreções. Eliminam, dizêmos, sem querer significar com isto que essa colessterina seja lançada no exterior como inutil.

Nós sabêmos que a colessterina entra no produto de secreção das glândulas sebáceas como agente de protecção da pele; nós sabêmos que a colessterina do leite « possui um poder antihemolítico cujo papel é importante, atenta a fragilidade globular bastante grande que se nota nos recém-nascidos » ⁽²⁾.

(1) Wells—*Chemical Pathology*, 1907, pag. 347.

(2) Courmont—*Précis d'Hygiène*, 1914, pag. 107.

A colesterinemia
nas Infecções

A colesterinemia nas infecções

É precária a bibliografia de que dispomos para o estudo da colesterinemia nas infecções.

Parece que, a despeito do muito que de curioso encerra, este capítulo da patologia da colesterina não tem chamado a atenção como seria de esperar.

Ha três nomes, porém, já citados repetidas vezes, que encontramos subscrevendo um estudo de indiscutível merecimento.

Ocupando-se de variadas infecções, é um trabalho de conjunto, um estudo de síntese fornecendo uma série de conclusões que poderemos aceitar como o inuniciado das regras gerais das variações do índice colesterinémico na evolução das infecções. São esses autores A. Chauffard, Guy Laroche e A. Grigaut.

Como não podemos fazer mais que umas considerações ligeiras que ponham ao par dos conhecimentos adquiridos, aconselhamos para mais completa ilucidação do assunto, as obras da sua autoria e que se encontram citadas na nossa tése.

O estudo das infecções, pelo que respeita á bacteriologia e á química biológica, tem tido nos últimos tempos um notavel incremento. São demasiado sensíveis os progressos para que se possa nega-los.

Vejámos pois como varia o índice colesterinémico nas infecções, para que, compreendido este ponto, possámos apreciar as relações que existem com as reacções humorais já conhecidas, pondo em destaque o paralelismo entre a curva que tradus o rendimento do organismo em anticorpos e a que marca a percentagem da coles-terina no sangue dos individuos em quem uma doença infecciosa se instala e evolue.

Para comodidade na descrição, vamos occupar-nos separadamente das infecções que tem uma marcha aguda e das que se arrastam demoradamente, tarde curando ou não curando nunca.

Infecções agudas—Como as variações da coles-terina no sangue são função da maior ou menor gravidade de que se encontra revestida a doença, não terêmos que entrar em linha de conta com a etiologia.

Quando a infecção determina um pequeno choque, quer dizer, quando o estado geral do individuo não é profundamente atingido, a elevação térmica não é muito acentuada, e a evolução se faz sem complicações dando prontamente lugar á defervescencia a que uma franca convalescença se succede, a variação do índice colesterinémico não é apreciavel; mantem-se a tara normal.

Em face de um tal caso, nós dirêmos que o

organismo não necessitou para combater o mal, de criar defesas novas; venceu á custa só das que lhe garantira o estado de saúde anterior.

Se a infecção se desenrola com um cortejo sintomático mais aparatoso, levando o indivíduo a um visível estado de prostração, despertando uma reacção febril intensa, não batendo tão rapidamente em retirada como no caso precedente, as coisas passam-se então de outra fôrma. Numa primeira fase marcada pelo período de estado da infecção, isto é, quando o indivíduo surpreendido não possui ainda condições para afrontar com vantagem a invasão de que é séde, a análise do sangue revela-nos uma hipocolesterinemia que é muito característica por sêr, podemos dizer, constante e tanto mais pronunciada quanto mais acentuado é o caracter de gravidade da doença.

Constante, dizemos, porque entre os numerosos ensaios a que se dedicaram Chauffard, Laroche e Grigaut, sômente uma vez faltou aquele sinal: « Foi num caso de febre tifoide muito grave, terminado pela morte ao décimo dia e em que a temperatura se conservou sempre superior a 40°; nas duas análises feitas, encontramos as percentagens de 1,8^r.30 e 1,8^r.60 por 1.000 ».

Em uma segunda fase, quando o perigo se vai dissipando porque o organismo tem já feito entrar em acção elementos novos de defesa pela fabricação de anticorpos específicos, assistimos á produção de uma hipercolesterinemia secundária que se mantém durante os primeiros dias da convalescença ou até mesmo durante mêses, para volver depois á normal.

Devêmos dizer contudo, que não é muito raro constatar-se a ausencia desta hipercolesterinemia; é o caso, geralmente, das infecções muito graves ou muito prolongadas.

Neste ciclo evolutivo, as duas curvas da temperatura e da colessterina, seguem uma marcha inversa: Enquanto se conserva alta a primeira, a segunda mantem-se baixa; quando a primeira tende a descer, tende a segunda a subir e vão entrecruzar-se no momento da defervescencia.

Para mais facil compreensão, reproduzimos como exemplo, dois gráficos de Grigaut que extraímos da «*Biologie Médicale*» de Março de 1913 a paginas 118 e 119.

Febre tifóide ~

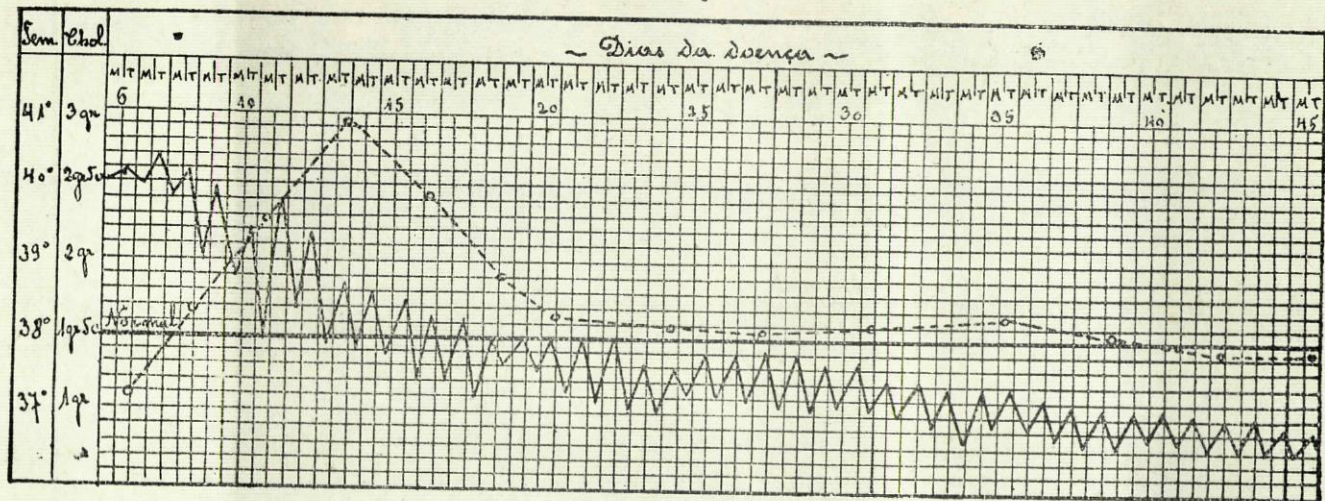


GRAFICO N.º 1

Reacção hipocolesterinémica de infecção, seguida duma reacção hipercolesterinémica intensa e posterior regresso ao valor normal (A. Grigaut).

- Pneumonia -

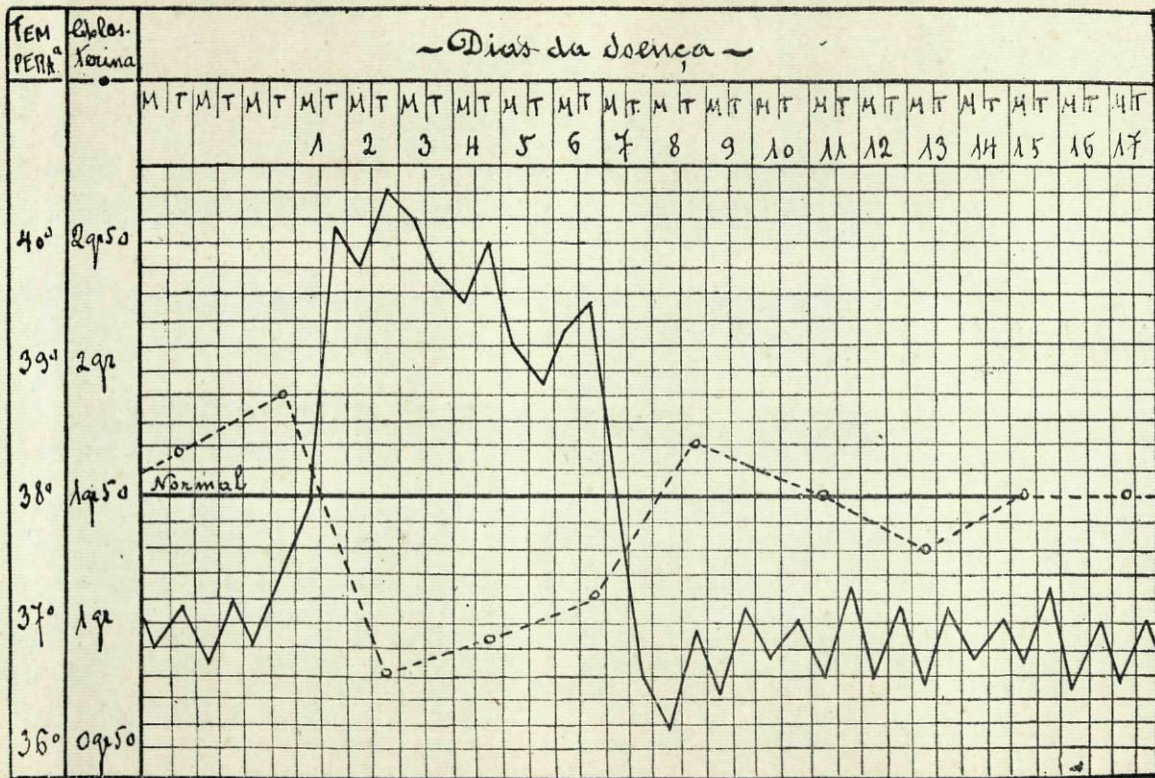


GRAFICO N.º 2

Reacção hipocolesterinémica de infecção sem reacção secundária hipercolesterinémica (A. Grigant).

Visto que apresentamos como mais característico um gráfico da colesterinemia numa febre tifoide e que esta infecção é a que ordinariamente se escolhe para tipo, digámos a seu respeito algumas palavras em especial, pois que ela tem sido mais particularmente estudada. (1)

Durante um primeiro período da evolução da doença que corresponde ao primeiro reptenário, a dosagem da colesterina no sangue revela ordinariamente uma hipocolesterinemia. Passado esse tempo e continuando a doença a sua marcha sem complicações, verificamos que a curva colesterinémica vai subindo progressivamente até atingir um máximo que pôde ser notavelmente superior á média normal e se observa entre o 27 e o 50 dia.

Apoz a defervescencia, a curva desce e dentro de três semanas aproximadamente, está ao nivel normal.

Quando surge qualquer complicação, ha uma recaída, ou se faz uma perforação intestinal, produz-se imediatamente uma baixa no índice colesterinémico.

Infecções subagudas e crónicas — Tendo presente o que fica exposto e abstraindo dos trabalhos existêntes a respeito das infecções subagudas e

(1) A. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut — Évolution de la cholestérinémie chez les typhiques — *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 1911, pag. 70.

crónicas, parece que, nestes casos, deveria haver permanentemente uma hipocolesterinemia pois que o indivíduo não curando, não se imunisa e portanto não é de supôr que haja uma reacção hipercolesterinémica.

Embora isto não seja em absoluto verdade, é o em grande parte, o que de resto está de acordo com o facto conhecido de que nestas infecções se mantem um estado de anafilaxia que difficilmente dará logar á immunisação que vemos estabelecer-se nas infecções agudas no fim de um tempo mais ou menos longo. (1).

Na tuberculose que tomamos como tipo das infecções de marcha lenta e progressiva, temos de

(1) P. Courmont et A. Dufourt — De Panaphylaxie dans l'évolution des maladies infectieuses — *La Presse Médicale*, 21 Octobre 1911, pag. 841.

«As noções até hoje adquiridas sobre a anafilaxia na tuberculose, pleiteiam em favor da nossa teoria; podem applicar-se a outras doenças crónicas ou pouco curáveis e progressivas tais como o mormo.

Em 1903 o meu mestre Arloing, demonstrou que uma segunda inoculação de bacilos num animal infectado pela tuberculose determina accidentes graves e rápidos.

...É o mesmo facto que Detre Deustch de novo observou em 1904 e que se chamou o fenómeno da superinfecção.

Delanoé retomou este estudo em 1909 com culturas de virulencia variada. É conhecida a hypersensibilidade dos tuberculosos para a tuberculina de Koch (1890).

Nas doenças infecciosas crónicas tais como a tuberculose, ha a conservação por assim dizer indefinida do estado de **anafilaxia**».

distinguir os estados febris e os sub-febris ou de apirexia.

Quando o estado infeccioso se acompanha de uma hipertermia acentuada e mais ou menos permanente ainda que com oscilações mesmo extensas, traduz-se geralmente por uma hipocolesterinemia que atingindo por vezes cifras muito baixas, toma como a propria infecção um caracter de persistencia notavel.

Se, pelo contrário, o doente embora vítima de uma infecção declarada e até denunciando uma extensão considerável da ária pulmonar, não apresenta reacção febril ou apenas esboça um estado sub-febril, o caso é diferente. O índice colesterinémico então oscila em torno da média normal. (1)

São estas as conclusões a que puderam chegar A. Chauffard, Charles Richet (filho) e A. Grigaut (2).

Fazendo estas léves considerações a propósito da tuberculose, lembrava, pois que tratamos de infecções crónicas, fazer tambem quaisquer referencias á sífilis, mas apenas podemos dizer que supomos não estar ainda suficientemente estudada a colesterinemia nessa doença.

(1) Vêr na última parte do nosso trabalho as considerações referentes ao mesmo assunto.

(2) A. Chauffard, Charles Richet fils, et A. Grigaut — La cholestérinémie au cours de la tuberculose pulmonaire. — *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 1911, pag. 276.

Rouzand, Suequet e Cabanis, (1) afirmam contudo que a tara colesterinémica sendo sensivelmente normal no período primário do acidente local, baixa contudo regularmente no período secundário da infecção geral.

O 606, acrescentam, eleva o índice acima do normal.

É crível que, como nas restantes infecções, as variações colesterinémicas estejam antes ligadas á existência ou ausencia de febre, porque a sífilis póde ser tambem uma doença febril, e igualmente dependentes da maior ou menor gravidade da infecção.

Acentuamos porém que estas palavras exprimem uma simples hipótese que virá ou não, a encontrar sua explicação e confirmação na experiência.

(1) Rouzand, Suequet et Cabanis — La cholestérinémie des syphilitiques; influence du dioxydiamido arsenobenzol — *Semaine Médicale*, 1913, pag. 335.

O papel da colessterina nas infecções

Vamos abordar um assunto que sendo dos mais importantes a tratar no decurso do nosso trabalho, é também dos que mais tem apaixonado os biologists que esforçando-se por observar, por surpreender em todos os seus pormenores os fenómenos que se desenrolam, ainda intentam chegar mais longe, buscando para esses fenómenos uma interpretação capaz de satisfazer o espírito que não prescinde dos porquês, das razões de sêr.

É incontestável o merecimento de uma boa observação, mas é bem verdade que não basta; o complemento está naturalmente no partido a tirar dessa observação.

Estamos já longe do tempo em que se considerava a colessterina destituida de qualquer papel no organismo que pudesse pô-la em destaque no estudo da química biológica. Era um simples produto de desassimilação, resultante da desintegração das substâncias proteicas da célula durante a sua decomposição.

Pensando assim, dizia-se: Ha necessidade de

que seja prontamente eliminado, porque, não só é inútil, mas até possui propriedades tóxicas que tornam perigosa a sua permanencia no organismo. A opinião de hoje está no pólo oposto.

Necessário se torna contudo não cair em exageros provenientes de afirmações que assentem em alicerces pouco sólidos.

Que o desejo de apresentar alguma coisa de novo e de positivo, com fóros de teorema, não condusa a um caminho falso por precipitação nas conclusões.

Dentro de certos limites a colessterina tem a propriedade de impedir a hemolise.

Foi Ranson quem primeiro o afirmou baseando-se em experiências feitas com a saponina. A sua acção é impedida ou pelo menos, notavelmente diminuida em intensidade pela presença da colessterina.

Esta propriedade foi-se tornando extensiva á agaricina, e, o que mais nos interessa, a certas toxinas hemolíticas de proveniencia microbiana tais como a tetanolisina.

Foi Hideys Noguchi ⁽¹⁾ quem praticou as experiências que o vieram demonstrar: Juntando um pouco de colessterina a um caldo, fazendo a seguir uma sementeira do agente do tétano, e mantendo

(1) Hedeys Noguchi — On the influence of tissues, cholesterolin and cholesterolin esters upon the production of tetanospasmin and tatanolys in fluid cultures. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1907, pag. 769.

os tubos á temperatura de 37°, verificou, passadas três semanas, que a cultura se tinha desenvolvido como nos tubos testemunhas, a tetanospasmina se formara igualmente, enquanto que a tetanolisina faltava no caldo colestérico.

Estas experiências, mais tarde retomadas, tiveram uma plena confirmação: Iscovesco⁽¹⁾ verificou que a colessterina diminuía consideravelmente o poder hemolítico do sôro de cão em face dos glóbulos rubros humanos. Isto produzia-se quer fosse o sôro pôsto primeiramente em contacto com a colessterina, quer fosse, pelo contrário, á emulsão dos glóbulos rubros em sôro fisiológico que se adicionasse aquella. Contudo, no primeiro caso, a acção antihemolítica evidenciou-se em mais alto grau.

Deste mesmo estudo se occuparam Boidin e Flandin,⁽²⁾ chegando ás seguintes conclusões que reproduzimos:

1.ª A hemolise pela saponina pode fornecer uma medida, pelo menos áproximada, do rendimento de um sôro em colessterina;

2.ª Para uma quantidade constante de sapo-

(1) H. Iscovesco — Les lipoides du sang. La cholestérine. Pouvoir antihemolytique. Emploi therapeutique — *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 1908, pag. 404.

(2) L. Boidin et Ch. Flandin — Pouvoir antihemolytique des serums humains vis-à-vis de la saponine dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie — *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 1911, pag. 402.

nina, a hemolise aparece tanto mais cedo quanto menos rico é o sôro em coleslerina.

Do conhecimento deste poder anti-hemolítico, derivou naturalmente a indicação da coleslerina como agente terapeutico nas infecções que uma desglobulisação acentuada acompanha, nomeadamente a anemia. Póde parecer extranho a alguém que assim nos refirâmos á anemia.

É que partipamos da opinião do nosso Ex.^{mo} Mestre, o Snr. Dr. Thiago de Almeida, opinião expendida em uma das suas brilhantes lições de 2.^a Clínica Médica, proferida no ano de 1918 a 19 na Faculdade de Medicina do Pôrto. (1)

(1) Dr. Thiago de Almeida — Lições de 2.^a Clínica Médica, 1918 1919 — (Apontamentos do autor).

Ha tendencia a considerar a anemia como uma doença infecciosa:

1.^o Pela aparição expontânea ou súbita da doença sem motivo aparente;

2.^o Porque a anemia tem aquele « ar de familia » que encontramos nas variadas infecções (certos pontos comuns, uma tal ou qual analogia de sintomas);

3.^o Como nas doenças infecciosas, são frequentes as recidivas;

4.^o A ligeira febricula que aparece, é própria das doenças infecciosas;

5.^o Houve quem notasse que em certas localidades appareciam simultaneamente vários cásos, como que formando um fóco epidémico;

6.^o As doenças que teem tratamento especifico são as parasitárias e a anemia tem o tratamento pelo ferro.

Não se conclua da nossa exposição, que só á colessterina cabe um tal papel. É possível, que assim não seja e tal é mesmo o parecer de Port.

Em uma comunicação do Dr. Donati lêmos nós que os glóbulos rubros dos animais esplenectomizados são dotados de uma maior resistencia em presença das soluções hipotónicas de clorêto de sódio, do que os dos animais normais.

Será porque naquêle caso haja uma hipercolessterinemia? Kuig, Medak e Soper assinalavam-na efectivamente, mas Troisier e Grigaut declaram não a ter observado e o autor da comunicação termina, concluindo, que não pode attribuir-se á colessterina influencia alguma.

Assim será, mas confessamos que este caso nos parece ainda bastante obscuro, devendo, a nosso vêr, esperar-se ainda uma confirmação.

Um outro papel de reconhecida importância se se attribue tambem á colessterina, a acção anti-tóxica.

Cabe a Warsermann e Takaki a glória de terem descoberto a influencia da substância nervosa sobre as toxinas: Misturando uma ou várias doses de toxina tetânica, mortais para os ratos, com uma emulsão de cérebro, viram apoz injeccão da mistura naqueles animais, que a acção tóxica era notavelmente diminuida.

Sobre a realidade deste facto não ha discordancias entre os diferentes autores.

Já não pôde dizer-se o mesmo quando se trata de determinar a substância, o constituinte da massa cerebral que é dotado de tal poder.

Formulam-se várias hipóteses e todas teem seus partidários, pois de nenhuma delas foi até hoje dada a prova irrefutavel.

Para Morax e Marie (que dizem perder o cérebro sêco 97 % do poder neutralisante), para Landsteiner e Eisber (que verificaram não sêr antitóxica a massa cerebral tratada pelo éter e abandonada ao ar para sua evaporação), e para Marie e Tiffeneau, a substância nervosa a que se deve a propriedade neutralisante, será de naturêsa proteica.

Landsteiner e Botteri crêem que a lecitina e a colessterina não são extranhas áquela acção. Takaki pretende ainda que ela se dêva aos cerebrosides e principalmente ao ácido cerebrónico. (1).

Da leitura que fizemos, ficou-nos a impressão de que prevalece a opinião dos que se mostram a favor da naturêsa proteica.

Guy Laroche e A. Grigaut pretendem mesmo têr isolado a substância activa.

No entanto A. Marie e Tiffeneau (2) negam que o albuminoide extraído do cérebro humano pelo processo dos autores referidos, tenha a apregoada acção neutralisante para a toxina tetânica. Consi-

(1) Guy Laroche et A. Grigaut — Étude biologique et chimique de l'adsorption des toxines diftériques et tétanique par la substance nerveuse et des phénomènes correlatifs — *Annales de l'Institut Pasteur*, Tom. XXV, 1911, pag. 892.

(2) A. Marie et M. Piffeneau — A propos de la neutralisation de la toxine tétanique par la substance cérébrale — *Annales de l'Institut Pasteur*, Tom. XXVI, 1912, pag. 318.

deram até tal substância como absolutamente inactiva em presença de uma só 'dóse daquela toxina.

Fazendo tais afirmativas baseadas em experiências pessoais, não repudiam a hipótese de se tratar duma substância proteica, mas continuam pensando que está ainda por isolar e identificar.

A colessterina porém, não atribuem a menor parcela da acção neutralisante da massa cerebral para a toxina tetânica.

Não nos repugna admitir que todos tenham em parte razão, pois não nos parece inverosímil a hipótese de todas aquelas substâncias se conjugarem para legar á massa cerebral a referida acção anti-tóxica.

Ocupêmo-nos mais particularmente da colessterina que tem para nós especial interesse.

Em capítulos anteriormente tratados, alguma coisa dissemos já que neste lugar igualmente se justifica.

Querêmos recordar os resultados obtidos no tratamento de dois casos de tétano declarado, pela colessterina.

Já o ataque das toxinas tetânicas se tinha denunciado pelo trismus, quando M. Almagia e J. Mendes recorreram áquella substância e não obstante, conseguiram em ambos deter-lhe os progressos e assim curar os doentes.

Devêmos encarar tais experiências como prova inludível do poder antitóxico da colessterina e mesmo bactericida? Os proprios autores reconhecem que não, pensando na possibilidade de se-

rem espontaneamente curáveis os casos que trataram.

Só uma experimentação praticada em mais larga escala, poderá de futuro comprovar ou não a comunicação de Almagia e Mendes.

Quando nos ocupamos da origem endogena da coles-terina, archivamos alguns períodos de uma memória subscrita por Henri Vignes a propósito do papel que deve attribuir-se ao ovário e ao corpo amarelo.

Vimos então como o autor crê numa acção antitóxica devida aos lipoides aí encontrados (coles-terina, lecitina).

Uma outra parte do mesmo trabalho nos interessa tambem na presente ocasião.

Henri Vignes verificou que a lecitina e a coles-terina diminuiam a acção tóxica dos órgãos genitais das femeas (dos harenques), visto que os animais injectados com extracto de coles-terina, resistiam, enquanto que as testemunhas morriam ou perdiam em pêso, relativamente mais do que os injectados.

Mais ainda: Quando certas bacterias, antes de semeadas em sôro de cobaia, são sujeitas por agitação á acção da bilis do mesmo animal, nota-se que a anafilatoxina produsida é « muito menos activa, se não absolutamente inactiva ».

O facto de tais resultados se obterem igualmente substituindo a bilis pela coles-terina, condus a pensar que se deve a acção neutralisante apreciada a este componente.

Estes curiosos ensinamentos, são-nos fornecidos

por H. Dold e M. Rhein ⁽¹⁾ que fizeram diferentes ensaios com os bacilos tífico, de Friedlander, tetragéneo, do colon e o estafilococo.

Basta uma simples leitura dos trabalhos que vimos resumindo, para desde logo se compreender a importância do assunto.

São as propriedades que aludimos, que colocam a colessterina na categoria de agente de imunisação.

Graças á larga difusão nos humores do organismo, a sua acção pode exercer-se amplamente; mas, como se tal não bastasse, a colessterina sendo um constituinte essencial da célula, ou melhor, da membrana celular, ainda aí tem um papel de protecção muito apreciavel.

Sabe-se que « a permeabilidade das células para certos corpos depende da maior ou menor solubilidade destes nos lipoides da sua membrana ». ⁽²⁾

Está igualmente averiguado que á colessterina e aos seus éteres deve o revestimento exterior de todos os animais superiores a sua grande resistência ás bacterias.

Ha um ponto só em que nos resta tocar:

⁽¹⁾ H. Dold e M. Rhein — Ueber den einfluss von galle und cholesterin auf die bildung und wirkung der sogenannten anaphylatoxin. — *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1914, pag. 949.

⁽²⁾ Lambling — Le rôle des lipoides dans la perméabilité de la cellule. — *Précis de Biochimie*, 1911, pag. 122.

O da patogenia da colessterina nas infecções.

¿ Como interpretar as hipocolesterinemias tão notáveis por vezes e as hipercolesterinemias que não é raro vêmos sucederem-se-lhes?

Ja mostrámos numa primeira parte dêste trabalho, quando bordamos algumas considerações gerais sobre a colessterina, a importância que na colessterigenése se dá hoje ás glândulas endocrinas.

Pois bem, admite-se que as baixas do índice colessterinémico tenham a sua explicação numa insuficiência aguda dessas glândulas (A. Chauffard, Guy Laroche e A. Grigaut). ⁽¹⁾

Das hipercolesterinemias, dá-se uma dupla ex-

(1) A. Chauffard, Guy Laroche et A. Grigaut — Le taux de la cholestérinémie dans les cardiopathies chroniques et les néphrites chroniques.— Soc. de Biol., 21 Janvier 1911— *Biologie Médicale*, Mars 1913, pag. 122.

A clínica mostra-nos com efeito que a cápsula suparenal experimenta no decorrer da infecção uma decadência funcional mais ou menos acentuada, da qual a hipotensão arterial, a astenia e a morte brusca são sinais correntes.

O exame histológico mostra paralelamente uma actividade extremamente restrita da célula suparenal, uma diminuição consideravel do numero das goticulas lipoides que podem até desaparecer inteiramente da camada cortical profundamente degenerada.

A química fornece o «contrôle» destes factos e mostra que á hipocolesterinemia muito acentuada, corresponde nos doentes que sucumbem a uma infecção uma diminuição consideravel do rendimento em colessterina das cápsulas supra-renais.

plicação: «O estado de auto-fagia adiposa que acompanha o fim do período infeccioso e ainda o começo da convalescença, e a imunisação progressiva do organismo».

Só falta que futuros estudos venham confirmar uma tal patogenia e fixar a parte que cabe a cada um dos processos.

A coles- terina e as reacções humorais

Desde que estudando as propriedades da coles-
terina encaramos a hipótese de ela constituir um
agente de imunisação, é natural que consagrêmos
duas palavras ás relações de parentesco entre a
coles-
terinemia e as reacções humorais.

Ao período de menor resistência do organismo,
quando a infecção impéra, corresponde uma hipoco-
lesterinemia e a ausência ainda da reacção de aglu-
tinação e outras.

A de aglutinação, na febre tifoide, começa a
observar-se regularmente no segundo septenario,
para atingir o poder aglutinante maximo no fim da
doença é principio da convalescença. (1)

Pois é igualmente nêste período que tem logar
a reacção hipercolesterinémica.

Apoz um tempo mais ou menos longo, mas
sempre limitado (1, 3, 5 mêses depois da doença)
desaparecem as aglutininas e com ellas, ou mais
cêdo, o excesso da coles-
terina do sangue.

(1) Kolle et Hetsch — *La Bactériologie Expérimentale*,
1911, pags. 251 e 252.

Esta concordancia, dizem Chauffard, Laroche e Grigaut, (1) « não é uma hipótese; é um facto para a explicação do qual o poder antitóxico e anti-hemolítico da colessterina deve intervir grandemente. É mais um passo dado para a interpretação das reacções humorais toxi-infecciosas, esperando que se possa, cêdo talvez, defini-las no seu conjunto e reduzi-las a uma fórmula sintética ».

(1) A. Chauffard, Guy Laroche et A. Grigaut — Évolution de la cholestérinémie au cours des infections aiguës — *La Semaine Médicale*, 6 Décembre, 1914.

A coleslerinemia
no
Tifo exantemático
e na
Tuberculose Pulmonar

A coleslerinemia no Tifo exantemático

(Trabalho do Laboratório Médico do Prof. Aguiar)

De ha muito que em diferentes pontos do país se tem revelado casos de tifo exantemático.

Porém em Dezembro de 1917 esta doença tomou no Porto um caracter declaradamente epidémico e durante pelo menos os 6 primeiros menses de 1918 ela grassou de uma forma devéras assustadora.

«O tifo exantemático no Porto, escrevia o professor Ricardo Jorge, tem assumido o caracter duma epidemia expansiva derramada e foqueada pela cidade, açoitando como é sua predileção as classes ínfimas, mal alojadas, mal tratadas e mal mantidas».

Era avultadíssimo o número de doentes que diariamente recolhia ao hospital de isolamento, sendo a breve trecho necessária a rápida instalação de novos edificios para que não tivesse de suspender-se o internamento que as medidas de defêsa reclamavam.

O numero de óbitos dia a dia registados, provava bem a intensidade da infecção.

Esta epidemia ofereceu um fecundo campo de estudo que entre nós foi felizmente cultivado.

Serviu de base a trabalhos de profilaxia e de terapeutica, de epidemiologia, e de ensaios de analíticos.

Este facto registámo-lo com orgulho, porque é o testemunho claro do interesse que ainda despertam os estudos médicos e seus subsidiários, o que, enaltecendo a classe, contribue para que ela mantenha o nível social que lhe compete.

Também nós dispendemos um pouco do nosso esforço no estudo da colessterinemia no tifo exantemático.

É bem modesto o trabalho que apresentamos; não passa de umas simples notas é certo, mas como tal sempre constituirá um subsídio para futuros trabalhos de outro pulso, tentados por quem possua os recursos que em nós escaceiam.

Antes de entrarmos propriamente no assunto, queremos dizer algumas palavras á cerca do índice colessterinémico normal, ou seja da percentagem média da colessterina por 1000.

Grigaut dá-nos como média das suas determinações o valor de 1st,60.

Ora convém notar que tal número se refere á França; e se é certo que uma diferença grande dêsse país para o nosso se não justificaria facilmente, pareceu-nos porém mais acertado procurar o índice colessterinémico normal na própria ária em que grassou a epidemia, para a ela referirmos as nossas observações.

Procedendo assim, viemos a obter um numero

que é um pouco inferior ao que citamos acima. Oscilando entre 1^{gr}. e 1^{gr}.50 é em média de 1^{gr}.14 por 1000.

Pôsto isto, vejamos quais são as variações colesterinémicas que acompanham a evolução do tifo exantemático, uma infecção aguda e grave.

Para podermos deduzir algumas conclusões, procuramos fazer as nossas dosagens em períodos diferentes da evolução da doença e mesmo com uma semana, duas, e mais tempo ainda de convalescença.

O estudo que fizemos das infecções em geral, fazia-nos prevêr que o período de estado fosse acompanhado duma hipocolesterinemia que atenta a gravidade da doença, o manifesto estado de prostração, as grandes elevações térmicas, deveria ser bastante notavel.

Assim sucede na rialidade. Em relação com temperaturas de 38',4, 39°, 39',4, nós tivemos ensejo de vêr índices colesterinémicos de 0,gr.90, 0,gr.60 e até 0,gr.30.

Este último, o mais baixo que encontramos e uma vez apenas, refere-se a um doente dominado por uma infecção violenta, apresentando um abundante exantêma maculôso, prêsa de uma acentuada prostração e com temperaturas altas.

Aquí temos um caso de prognóstico muito sombrio, que encontra a sua confirmação no baixo nível da curva colesterinémica.

Em todas as nossas observações vimos o período de estado da infecção coincidir com uma

hipocolesterinemia que nos pareceu maior ou menor conforme a gravidade do caso.

Em dois doentes só, podemos dizer que aquela foi muito pouco ou nada sensível.

Havendo em ambos um exantema nítido e uma temperatura respectivamente de $38,7$ e $37,2$, a análise revelou um índice de $1,8^{\circ}-10$.

Daqui tirámos nós uma primeira conclusão:

No tifo exantemático como em geral nas outras infecções agudas, o período de estado, das altas térmicas, é em regra marcado por uma hipocolesterinemia que pôde, nos casos graves, ser muitíssimo acentuada.

Nos doentes cuja infecção surpreendemos no período de declinação, notamos que a hipocolesterinemia dava lugar a um índice oscilando já em torno da média normal.

Foi o caso por exemplo de um doente que no dia 18 de Março entrou em crise, começando desde então a curva térmica a descer regularmente; fazendo a análise no dia 25, quando a temperatura era apenas de $37,2$, encontramos um índice de $1,8^{\circ}-20$.

Vêmos pois, em conclusão, que a curva coles-
terinémica marcha no sentido inverso do da curva
térmica; a tendencia do índice coles-
terinémico a subir, pode então tomar-se como elemento a favor da ben-
gnidade do prognóstico.

Vejam os agora o que se passa quando os doen-
tes entram em convalescença franca, quando ha já
a apirexia:

Durante os primeiros dias da convalescença,

digamos durante uma semana ou os primeiros 10 dias, pôde considerar-se como de regra uma hipercolesterinemia que não atinge no entanto valores muito elevados (1,gr-63, 1,gr-57, 1,gr-60, 1,gr-70, 1,gr-75).

Passado esse período a curva colesterinémica manifesta uma tendencia a descer, vindo ao fim de um tempo variavel para o nível normal.

Resumindo: *No tifo exantemático, quando a evolução da doença se não complica, á fase de hipocolesterinemia sucede-se uma outra fase de hipercolesterinemia secundária não muito intensa.*

Depreende-se do que fica exposto, que o tifo exantemático, no que respeita ás variações colesterinémicas, em nada se afasta das leis que regem as mesmas oscilações nas outras doenças infecciosas. Resta-nos agora apresentar um gráfico de conjunto em que podemos apreciar, em rápido confronto, a curva das temperaturas e a das variações do índice colesterinémico.

- Tipo exantemático -

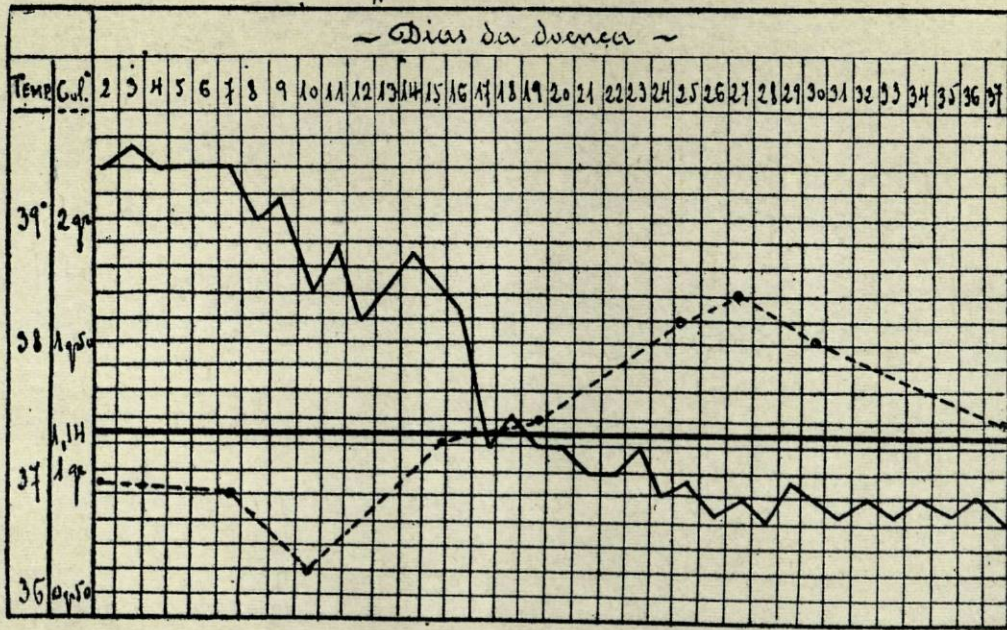


GRAFICO N.º 3

Hipocolesterinemia de infecção e hipercolesterinemia secundária — (Do autor)

Antes de terminar queremos mostrar o paralelismo que existe entre a curva colesterinémica que acabamos de estudar e a curva que representa a marcha do poder aglutinante no decorrer da infecção.

Temos presente um cuidado estudo do Snr. Dr. Carlos Ramalhão sobre a reacção de Weil Felix (1).

Considerando esta reacção como específica do tifo exantemático (positiva em 93 % dos casos), o autor chega a várias conclusões dentre as quais reproduzimos a que para o assunto nos interessa.

«A aparição das aglutininas observa-se a partir do 5. dia, atinge o máximo do 7. para o 20. dia, desaparecendo ao 50. dia».

Resumámos também para confronto a marcha da curva colesterinémica.

É do 7. para o 10. dia que manifesta tendência a elevar-se; desde então a subida vai-se fazendo regularmente e o máximo observa-se do 24. para o 29. dia; o regresso da curva colesterinémica á normal, faz-se ordinariamente do 35. para o 40. dia.

Resalta destas conclusões, uma notavel uniformidade entre as duas curvas; são quasi sobreponiveis.

Este facto de simples observação, já verificado em outras infecções, vem aditar-se ás noções que se possuem sobre as propriedades da colessterina (acção antihemolítica e antitóxica), como um argumento mais para a teoria que agrupa a reacção colesterinémica nas reacções de imunisação.

(1) Dr. Carlos Ramalhão (com a colaboração de Joaquim Milheiro) — A Reacção de Weil Félix — *Portugal Médico*, n.º 7, Julho de 1919, pag. 401.

Tifo exantemático

Índices colesterinémicos

Casos observados no hospital Joaquim Urbano

NOME	TABELAS	DATA DA COLHEITA	ÍNDICE	OBSERVAÇÕES
M. A.	8296	14-3-918	1	Hospitalisada a 7/III. Exantêma nitido, temperatura 39°.
L. A.	8493	18-3-918	0,60	Adoeceu a 8/III, aparecendo o exantêma a 15; Temp. ^a 39°,4.
L. A.	8493 Repetição	25-3-918	0,90	Mantem-se o exantêma; Temp. ^a 37°,2.
J.P.M.	8776	18-3-918	0,30	Grande prostração, exantêma maculoso; temp. ^a 38°,4.
M. Q.	8639	19-3-918	1,10	Hospitalisada a 13/III com 7 dias de doença; exantêma maculo-petequial; temp. ^a 37°,2.
M. O.	8639 Repetição	25-3-918	1,20	Crise a 18/III; temp. ^a 37°,2.
I. S.	8390	19-3-918	0,60	Exantêma; temp. ^a 39°,4.
J.P.S.	8949	19-3-918	1,10	Exantêma; temp. ^a 38°,7.
J. A.	92	26-3-918	0,45	Hospitalisação a 25/III com 14 dias de doença; exantêma no tronco e braços; temp. ^a 39°,2.
A. C.	181	3-4-918	0,94	Hospitalisação a 31/III; exantêma no tronco e braços; temp. ^a 39°,1.
G. J.	197	6-4-918	0,97	Adoeceu a 3/III; bastante prostração e acentuada anorexia; aparecimento do exantêma a 5/IV temp. ^a 39°,5.
A. O.		15-4-918	1,20	No periodo de declinação, temp. ^a 37°.
C. J.	197 Repetição	22-4-918	1,57	Em convalescença; apiréxia desde o dia 15/IV.
T. C.	255	22-4-918	1,60	Aparecimento de um exantêma maculo-petequial a 10/IV; em convalescença; apiretica desde 18/IV.
M. M.	578	21-5-918	1,70	Em convalescença; apiretica desde 11/V.

NOME	TABELAS	DATA DA COLHEITA	INDICE	OBSERVAÇÕES
B. M.	1342	16-7-918	0,90	Hospitalisação a 14/vii; exantê- ma discreto; doente em casa 3 semanas; temp. 39°.
R. G.	1317	16-7-918	1,65	Em convalescença; apirética des- de 13/vii.
M. P.	1319	17-7-918	1,75	Em convalescença; apirexia des- de 11/vii.
J.M.J.	1306	19-7-918	1,63	Em convalescença; apirexia des- de 14/vii.
J. F.	1318	19-7-918	0,63	Em convalescença; apirexia des- de 14/vii.
C. S.	1236	20-7-918	1,25	Hospitalisação a 14/v com 8 dias de doença; apirexia desde 1/vii.
M. F.	1234	22-7-918	1,25	Conserva-se no hospital por cau- sa de uma escara nadegueira; apirexia desde 12/v.
E. C.	1136	22-7-918	1,38	Conserva-se no hospital por cau- sa de uma escara nadegueira; apirexia desde Maio.

A colesterinemia na tuberculose pulmonar

Trabalho do Laboratório de Química Biológica
da Faculdade de Medicina do Porto

Tendo-nos sido facilitado o ingresso na enfermaria que no Hospital de Santo António é especialmente destinada ao internamento de mulheres tuberculosas, aproveitamos tal ensejo para a observação de alguns casos de bacilose pulmonar e determinação dos respectivos índices colesterinémicos.

Acrescêmos assim o nosso estudo de mais este factor de um trabalho pessoal que embora breve e assentando em um limitado numero de doentes, não deixará de fixar alguns elementos que possam servir de ponto de partida ou de subsídio para futuras experiências empreendidas no mesmo campo.

No decurso das nossas visitas deparamos com casos variados: Ao lado de formas francamente febris encontramos outras sub-febris e apiréticas, a par de tuberculoses limitadas a uma porção restrita do tecido pulmonar, vimos outras em que a invasão do processo se estendera e em que as lesões mais adiantadas punham em

evidência uma notavel ruina do aparelho pulmonar acarretando por sua vez uma decadencia de todo o organismo posta em relêvo por um mau estado geral.

Passando em revista as observações que arquivamos, e apreciando os índices colesterinêmicos achados, vêmos que estes não podem servir de base a uma divisão precisa dos referidos casos em duas ou mais categorias, por forma a que, determinado grau de hipocolesterinemia, corresponda a um ou outro período da evolução da doença.

Podemos, quando muito, e nisso não nos afastamos da opinião expressa por A. Chauffard, Charles Richet filho e A. Grigaut, (1) separar as formas febris das formas apiréticas.

Segundo estes autores, nos tuberculosos que não teem febre, o índice colesterinémico não sofre oscilações apreciaveis; o seu valor corresponde mais ou menos á média normal.

Se nos reportarmos aos casos da nossa observação, vêmos:

A doente R. S. ha 2 anos portadora de uma bacilose pulmonar, apirética á data da observação, com ambos os pulmões atingidos (quasi toda a altura do pulmão esquerdo e metade superior do direito) tem um índice igual a 0,90; a doente M. F., apirética, igualmente com os dois pulmões invadi-

(1) A. Chauffard, Charles Richet fils et A. Grigaut — *La cholestérinémie au cours de la tuberculose pulmonaire.* — *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie* 1911, pag. 276.

dos pelo processo tuberculoso (toda a altura do pulmão esquerdo, e vértice do direito), tem um índice igual a 1.

Estes numeros são inferiores á média normal. Esta hipocolesterinemia, parece quadrar bem com o estado em que se encontra o organismo; atingido por uma doença que lenta e persistentemente o vai inferiorizando, a reacção que lhe opõe difficilmente a vence. Vai o doente vivendo, mas a sua decadencia é apreciavel; daí pois a baixa do rendimento em colessterina, agente de defêsa como temos visto.

Traitando-se de uma forma francamente febril, a hipocolesterinemia é então muito mais acentuada; o índice colessterinémico desce a 0,55, 0,50, 0,45 e mesmo a 0,40. São casos de temperatura febril permanente com oscilações por vezes bastante amplas; *são ao mesmo tempo aqueles em que o processo tuberculoso vai mais adiantado, quer dizer, se mostra na fase de cavernisação.*

Temos 3 casos com índice igual a 0,40, o mais baixo que obtivemos: dois deles referem-se a doentes que accusam sinais cavitários, uma e outra no vértice do pulmão esquerdo (doentes A. V. C. e F. S.); o terceiro diz respeito a uma doente que apresentava febre constantemente com temperaturas mínimas de 37,°2 e temperaturas máximas de 38,°5 e 39,° e com sinais de caseificação tuberculosa na metade superior da face anterior do pulmão esquerdo e principios de fusão no direito.

Parece portanto que as hipocolesterinemias acentuadas correspondem tambem aos casos em que as lesões anatomo-patológicas estão muito adiantadas e

não tanto talvez, aos casos em que são mais extensas. Igualmente coincidem mais ou menos com os casos em que o estado geral do doente se mostra mais profundamente tocado.

Não encontramos relação entre os índices coles-
terinémicos e a duração da doença.

Isso esperavamos nós de resto, pois que a
doença não tem um ciclo evolutivo definido, mas
antes é susceptível de tomar diferentes aspectos de
caracter individual, ou de tornar-se em determina-
dos momentos mais agressiva e portanto determi-
nar variações no índice coles-terinémico que poderão
sêr de uma notavel latitude.

Estas são as conclusões a que nos levou a
apreciação dos elementos colhidos nas 16 observa-
ções que a seguir resumimos, e que uma mais
larga experimentação poderá vir confirmar total ou
parcialmente.

Visto:

O Presidente

Alberto d'Aguiar.

Póde imprimir-se:

O Director

Maximiano de Lemos.

Casos observados no Hospital de Santo Antonio

NOME	IDADE	ESTADO	DATA DA COLHEITA	INDICE	OBSERVAÇÕES
D. S.	29 a.	Solteira	26-11-919	0,70	Doente ha 6 meses; emaciação não muito acentuada, tosse, ligeira expectoração muco-purulenta; temperatura febril com oscilações (37°5, 38°3, 37°9); não teve hemoptises. A análise da expectoração (Julho de 1919) revelou bacilos de Koch. Na face anterior do pulmão direito estalidos no vértice, vibrações vocais aumentadas e pectoriloquia áfona; na face post. do mesmo sarridos sub-crepitantes e respiração diminuida. Na face anterior do pulmão esquerdo inspiração soprada e murmurio diminuido no vértice. Antecedentes pessoais e hereditários—nada.
A. V. C.	32 a.	"	29-11-919	0,40	Doente desde Outubro; inicio—uma gripe de forma pneumonica (?); emaciação, descoramento dos tegumentos, expectoração muco-purulenta e hemoptoica, hemoptises; expectoração positiva (8-10-919); temperatura febril por vezes com oscilações amplas. Na metade sup. da face ant. do pulmão dir. sarridos sub-crepitantes, murmurio e vibrações vocais aumentados; na metade sup. da face post. do mesmo sarridos sub-crepitantes; na face ant. do pulmão esq. sarridos e sub-macicês em toda a altura e sinais cavitários no vértice. Antecedentes pessoais e hereditários—nada.
C. P.	21 a.	"	26-11-919	0,40	Doente ha 11 meses; prostração, descoramento dos tegumentos, emaciação, anorexia; muita tosse com expectoração purulenta e hemática; a análise revelou numerosos bacilos de Koch em 10-11-919; tem sempre febre (temp. ^{as} mínimas 37°2; temp. ^{as} máximas 38°5 e 39°.) Inicio—uma gripe seguida de hemoptises. Na metade sup. da face ant. do pulmão esq. sarridos, sub-macicês, vibrações vocais e murmurio diminuidos; na face post. do pulmão dir. sarridos finos. Antecedentes pessoais e hereditários—nada.
R. S.	39 a.	Viuva	26-11-919	0,90	Doente ha 2 anos; fraquês acentuada, emaciação ligeira, suores frios, obstipação, rouquidão, dôres torácicas no lado esq. movimentos resp. superficiais, polipneia, muita tosse com expectoração purulenta e hemática; apirética. Em quasi toda a altura do pulmão esq. sub-macicês, murmurio diminuido, e sarridos; na metade sup. da face ant. do pulmão dir. respiração rude; na face post. do mesmo sarridos, sub-macicês e dôr á pressão. Antecedentes pessoais e hereditários—nada.

Casos observados no Hospital de Santo Antonio

NOME	IDADE	ESTADO	DATA DA COLHEITA	INDICE	OBSERVAÇÕES
M. J. F.	26 a.	Solteira	27-11-919	0,45	Doente ha 3 mēses e meio; emaciação profunda; grande prostração, descoramento acentuado dos tegumentos e mucosas, suores noturnos abundantes, muita tosse com expectoração muco-purulenta; a análise revelou muitos numerosos bacilos de Koch (19-11-919); temperatura febril constante, mais elevada em geral pela manhã. Na face ant. do pulmão dir. sarridos em toda a altura; na face post. do mesmo sarridos e sub-macicēs na metade sup. e sinais cavitários no vértice; na face ant. do pulmão esq. sarridos na metade sup. Antecedentes pessoais—erisipela ha 7 anos; antecedentes hereditários—morreu um irmão com uma lesão cardiaca e outro com uma meningite.
M. F.	27 a.	"	27-11-919	1	Doente ha 15 mēses; apirética; tosse ligeira com pouca expectoração, pouco apetite, sensação de enfartamento com os alimentos; ha um ano fez hemoptises abundantes revelando então a análise da expectoração bacilos de Koch. Em toda a altura da face ant. do pulmão esq., mas principalmente no vértice, sarridos e broncofonia; na face ant. do pulmão dir. respiração rude e expiração soprada no vértice. Antecedentes pessoais—aos 12 anos uma gripe (?) de que só curou no fim de 4 mēses. Antecedentes hereditários—o pai tinha uma bronquite crónica e morreu com uma pneumonia; a mãe sofria de reumatismo.
M. G. T.	28 a.	Divorciad.	27-11-919	0,80	Doente ha 2 anos; grande abatimento, regiões malares muito coradas, suores noturnos, anorexia, muita tosse com expectoração muco-purulenta; teve ha 2 anos hemoptises que se repetiram ha 15 dias; a análise da expectoração (7-10-919) revelou bacilos de Koch; faz ordinariamente uma febrícula vespéral. Na face ant. do pulmão esq. sarridos sub crepitantes, sub-macicēs e inspiração sibilante; na face post. do mesmo, junto do vértice, estalidos; na face ant. do pulmão dir. respiração rude e expiração prolongada; na face post. do mesmo raros estalidos, expiração prolongada e respiração rude. Antecedentes pessoais—nada. Antecedentes hereditários—A mãe morreu tuberculosa e morreram 7 irmãos em crianças.
A. G. S.	28 a.	Solteira	4-12-919	0,80	Doente desde Maio; aspecto geral rasoavel; tosse ligeira, expectoração mucosa, fez hemoptises em Junho e Agosto, apetite conservado; febrícula vespéral; na metade sup. da face ant. do pulmão dir. respiração intercisa, dôr á percussão, vibrações vocais aumentadas e broncofonia; na face post. do mesmo respiração intercisa; na face ant. do pulmão esq. junto do vértice respiração intercisa e dôr á percussão. Antecedentes pessoais—anemia ha 2 anos. Antecedentes hereditários—morreram 2 irmãos tuberculosos.

Casos observados no Hospital de Santo Antonio

NOME	IDADE	ESTADO	DATA DA COLHEITA	INDICE	OBSERVAÇÕES
M. S. R.	30 a.	Solteira	4-12-919	0,90	Doente desde Agosto; adoeceu com pontadas no hemitorax dir., tosse e hemoptises; acusa ainda dôres, expectoração muco-purulenta, tosse, suores noturnos, anorexia, obstipação; a análise revelou poucos bacilos de Koch em 18-10-919; durante os meses de Agosto, Setembro, Outubro e Novembro manteve-se uma febre alta; ha 6 dias que apenas tem uma febrícula vesperal. Em quasi toda a altura da face ant. do pulmão direito sarridos de médias bolhas broncofonia e vibrações vocais aumentadas; iguais sinais na face post. do mesmo; nas faces ant. e post. do pulmão esq. sarridos dispersos. Antecedentes pessoais—o estado actual foi precedido por uma gripe de forma pneumonica (?). Antecedentes hereditarios—nada.
J. R.	15 a.	"	4-12-919	0,75	Doente ha 13 meses; tosse muito ligeira sem expectoração, apetite conservado, diarreia, nunca teve hemoptises; temperatura febril irregular, mais alta ás tardes. Na face ant. do pulmão dir. sarridos sub-crepitantes, vibrações vocais aumentadas, respiração intercisa e respiração rude no vértice, estalidos e respiração soprada na metade inf; na face post. do mesmo sarridos dispersos; na face ant. do pulmão esq. respiração rude e intercisa no vértice; na face post. do mesmo raros sarridos. Antecedentes pessoais—sarampo e enterite. Antecedentes hereditarios—o pai morreu tuberculoso, e morreram 3 irmãos com meningites.
F. S.	18 a.	"	4-12-919	0,40	Doente ha cerca de 10 meses; emaciação grande, descoramento dos tegumentos, prostração, dispneia, anorexia, suores, dedos hipocraticos; a análise da expectoração revelou bacilos de Koch (4-11-919), febre constante com grandes oscilações. Na face ant. do pulmão dir. alguns sarridos dispersos, e vibrações vocais aumentadas, inspiração soprada e respiração intercisa no vértice; na face post. do mesmo sarridos dispersos, respiração rude e expiração soprada; na face ant. do pulmão esq. sarridos dispersos, sub-macicês para a base, e sinais cavitários no vértice; na face post. do mesmo sub-macicês em quasi toda a altura, e sinais cavitários no vértice e parte média. Antecedentes pessoais—teve uma anemia. Antecedentes hereditarios—nada.
M. M. D.	28 a.	"	10-12-919	0,60	Doente ha 7 meses; muita tosse com expectoração muco-purulenta e hemática, hemoptises frequentes, suores frios, anorexia, obstipação; a análise da expectoração foi negativa; ligeira febrícula vesperal; na face ant. do pulmão dir. respiração rude, pectoriloquia áfona, respiração soprada e vibrações vocais aumentadas; na face ant. do pulmão esq. sarridos sub-crepitantes, respiração rude e broncofonia no vértice. Antecedentes pessoais—Pneumonia, varíola, sarampo; ha 3 anos fez tratamento no dispensario durante 14 meses (teve pontadas, hemoptises, tosse e falta de ar).

Casos observados no Hospital de Santo Antonio

NOME	IDADE	ESTADO	DATA DA COLHEITA	INDICE	OBSERVAÇÕES
A. C. F.	26 a.	Solteira	10-12-919	0,45	Doente ha 8 anos; grande emaciação, descoramento muito acentuado dos tegumentos, apetite conservado, diarreia, enterorragias, corrimento rectal, dôres abdominais á pressão, timpanismo e gorgolejo na fossa iliaca direita, polidemia inguinal e rosário costal; febre não muito acentuada com oscilações pouco amplas; na face ant. do pulmão esquerdo sarridos sub-crepitantes e murmurio respiratório diminuido no vértice; na face post. do mesmo, junto do vértice, murmurio respiratorio diminuido, broncofonia e vibrações vocais aumentadas; na face post. do pulmão direito murmurio respiratório diminuido. Antecedentes pessoais — nada. Antecedentes hereditários — morreu um irmão tuberculoso.
M. B.	30 a.	„	10-12-919	0,50	Doente ha 5 mēses; acentuada prostração, anorexia, muita tosse com expectoração muco-purulenta e hematica, pontadas, falta de ar, rouquidão, suores noturnos frios; a analyse da expectoração revelou bacilos de Koek (4-11 919); mantem-se uma temperatura febril com oscilações de maximas matinaes. Na face ant. do pulmão direito, na metade sup. atritos pleurais, muito raro sarridos, broncofonia, vibrações vocais aumentadas e expiração soprada; na face post. do mesmo, sub-maciccês, broncofonia e vibrações vocais aumentadas na metade sup.; na face ant. do pulmão esq. sarridos sub-crepitantes no vértice. Antecedentes pessoais e hereditários — nada.
P. J.	32 a.	„	12-12-919	0,55	Doente ha 10 mēses; grande emaciação, descoramento dos tegumentos, fraquēsa geral acentuada, anorexia, dispneia, expectoração numular; temperatura febril com oscilações. Na face ant. do pulmão direito, sub-maciccês, sarridos de médias bolbas dispersos, broncofonia e vibrações vocais aumentadas; na face post. do mesmo identicos sinais; na face ant. do pulmão esquerdo, proximo da base, raros estalidos e respiração rude. Antecedentes pessoais e hereditarios — nada.
A. M. S.	25 a.	„	12-12-919	0,65	Doente ha 4 mēses; fraquēsa geral grande, anorexia, tosse, expectoração muco-purulenta, pontadas; a análise da expectoração revelou bacilos de Koek; temperatura irregular com curtos periodos de apirexia. Na face ant. do pulmão esquerdo sarridos sub-crepitantes e vibrações vocais aumentadas no vértice; na face post. do mesmo sub-maciccês e sarridos sub-crepitantes no vértice; na face ant. do pulmão direito expiração soprada no vértice; na face post. sub-maciccês e sarridos sub-crepitantes no vértice.